

THESIS

MUNICH

1967

Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Leberbelastung durch Halothan
und andere Narkotika

JOACHIM FISCHER

München

1967

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIV
300 PASTEUR D
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR LEBERBELASTUNG
DURCH HALOTHAN UND ANDERE NARKOTIKA

(Literaturbericht über Halothan-Zwischenfälle und
vergleichende klinische, morphologische, histo-
chemische sowie enzymhistochemische Untersuchungen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joachim Fischer

aus Bremen

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter : Priv.Do. Dr. Th. Gürtner
Mitberichterstatter : Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung : 24. 1. 1967

Fotodruck: Mikrokopie GmbH. 8 München 22
Bruderstraße 9

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

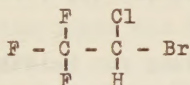
	Seite
I. Einleitung	7
Chemische, physikalische und pharmakologische Eigenschaften von Halothan	7
II. Halothan und Leberschaden	9
III. Versuchsanordnung	
1. Tiermaterial	13
2. Verwendete Narkosesubstanzen	13
3. Verwendete Geräte	13
4. Durchführung der Narkosen	14
5. Tötungsart und Asservierung	14
6. Untersuchungsmethoden	15
7. Versuchsgruppen	16
Gruppe A Halothan	16
Gruppe B Thiopental	17
Gruppe C Thiopental + Halothan	17
Gruppe D Methoxyfluran	18
Gruppe E Äther	18
Gruppe F Thalamonal ^R	19
IV. Ergebnisse	
1. Klinische Beobachtungen	20
2. Morphologische, histochemische und enzym-histotopische Befunde	25
V. Diskussion	39
VI. Zusammenfassung	44
Tabellarische Zusammenstellung der Halothan-Zwischenfälle	47
Enzymhistochemische Methodik	56
Literaturverzeichnis	63

I. EINLEITUNG

Halothan wurde 1951 von SUCKLING (65) synthetisiert und aufgrund seiner besonders günstigen narkotischen Eigenschaften 1956 von JOHNSTONE (35) und BRYCE-SMITH (9) in die Klinik eingeführt. Inzwischen sind mit diesem neuartigen Inhalationsnarkotikum über 30 Millionen Narkosen durchgeführt worden (6). Halothan hat eine starke und schnelle Wirkung, ist gut steuerbar und wird von den Patienten gut toleriert, was auf seine besonderen chemischen und physikalischen Eigenschaften zurückzuführen ist.

Chemische, physikalische und pharmakologische Eigenschaften von Halothan

Halothan ist eine farblose, leicht bewegliche, flüchtige Flüssigkeit mit einem süßlichen, fruchtartigen Geruch. Chemisch handelt es sich um einen halogenierten Kohlenwasserstoff, um das 2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluoraethan mit folgender Strukturformel:



Sein Molekulargewicht beträgt 197,39, das spezifische Gewicht 1,869 bei 20°C, der Dampfdruck 241,5 mm Hg bei 20°C, die Verdampfungswärme 36,3 Cal/kg, der Siedepunkt 50,2°C (RAVENTOS, 53). Auf dem hohen Lipoidlöslichkeitskoeffizienten von 330 und der Tatsache, daß sich in 100 Teilen Wasser nur 0,345 Teile Halothan lösen (RAVENTOS), beruht seine schnelle narkotische Wirkung, seine gute Steuerbarkeit und die rasche Reversibilität. Besonders hervorzuheben ist, daß Halothan unter normalen Bedingungen (mit 0,5 bis 50 % Sauerstoff) nicht brennbar und nicht explosiv ist. Der Halothan-Dampf wird weder durch kalten noch durch heißen Absorberkalk zersetzt (STEPHEN et al., 63).

Chemisch besteht eine enge Verwandtschaft zu Chloroform und Trichloräthylen, welche sich in der gleichen narkotischen Wirkung bestätigt (BAMFORTH et al., 2). Der Verdacht liegt nahe, daß sich Halothan im Organismus ähnlich verhält wie diese beiden halogenierten Kohlenwasserstoffe, deren lebertoxische Eigenschaften hinreichend bekannt sind (KOCHMANN, 37, SOLLMANN, 62, OETTINGEN, 48). Nach SUCKLING (65) hat aber Halothan eine sehr hohe chemische Beständigkeit, die als Folge der allgemein engen Bindung zwischen

einem Kohlenstoffatom und einem Fluoratom angesehen wird, wobei das Fluoratom extrem unreaktiv ist. Diese enge Bindung zwischen Fluor und Kohlenstoff ist besonders ausgeprägt, wenn die Gruppen $\begin{array}{c} \text{F} \\ | \\ \text{F}-\text{C}= \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{F} \\ | \\ \text{F}-\text{C}- \\ | \\ \text{F} \end{array}$ vorliegen. Diese Gruppen sind nicht nur selbst höchst stabil, sondern stabilisieren auch die Bindung zwischen einem Nachbarkohlenstoffatom und anderen Halogenatomen. So vermindert im Halothan die Gruppe $\text{F}_3\text{C}-$ die Reaktivität der Halogene Chlor und Brom, die hier an das Nachbarkohlenstoffatom gebunden sind, ganz erheblich. Dennoch spaltet reines, unstabilisiertes Halothan Brom ab, wenn es einige Tage in helles Licht gestellt wird. Dabei entstehen Phosgen und Halogensäuren (BARTH und MEYER, 3). Die Abspaltung von Halogen soll durch Zugabe von 0,01 Gew.% Thymol verhindert sein. Es liegen allerdings keine Berichte darüber vor, wie sich dieses Thymol im Organismus verhält und ob es auch hier noch einen stabilisierenden Effekt für Halothan hat. Als zusätzliche Sicherheitsvorkehrung wird Halothan in bernsteinfarbenen Flaschen aufbewahrt.

Die Absorption und Ausscheidung von Halothan während und nach der Narkose untersuchten DUNCAN und RAVENTOS (17, 18). Die Autoren fanden, daß das Narkotikum von Mäusen, die mit 1,5 % Halothan narkotisiert werden, anfangs sehr rasch aufgenommen wird. Nach diesem schnellen Anfluten verlangsamt sich die Aufnahmegeschwindigkeit, es wird aber nach 3 Stunden immer noch Halothan aufgenommen. Bei Mäusen, die 2 Stunden mit 1,5 % Halothan narkotisiert wurden, sinkt die Halothan-Konzentration nach Absetzen des Narkosemittels innerhalb von 30 Minuten auf die Hälfte. Bei mit Halothan narkotisierten Ratten fanden DUNCAN und RAVENTOS die Konzentration in Hirn und Leber höher als im arteriellen Blut. Die Konzentration nimmt bei fortgesetzter Narkose stetig zu, es kommt zu einer langsamen Kumulation des Narkotikums. Im perirenalen Fettgewebe geht die Anreicherung schneller vor sich als in anderen Geweben. Es wurde festgestellt, daß bei Ratten, die mit 1,5 % Halothan narkotisiert werden, mehr als 6 Stunden Narkose nötig sind, um das gesamte Fettgewebe mit Halothan abzusättigen. Beim Menschen ist die Aufnahme von Halothan im Fettgewebe noch beträchtlicher. Die Autoren glauben, daß zur Ab-sättigung des Fettgewebes eine zwanzigstündige Halothanzufuhr von 1,5 % nötig ist.

Nach der Narkose wird Halothan vom Fettgewebe in das venöse Blut

abgegeben, von wo aus es bei Ratten, die 2 Stunden mit 1,5 % Halothan narkotisiert wurden, in ca. 9 Stunden (nach den Ergebnissen von DUNCAN und RAVENTOS) vollständig über die Lunge ausgeschieden werden soll. Dabei sinkt die Halothan-Konzentration im arteriellen Blut innerhalb von ca. 14 Minuten, im venösen Blut sowie im Fettgewebe innerhalb von ca. 45 Minuten auf die Hälfte.

II. HALOTHAN UND LEBERSCHADEN

In verschiedenen Publikationen wird Halothan als besonders vorteilhaftes Narkotikum bezeichnet (5, 20, 24, 56). Leberfunktionsproben, die mehrere Autoren am Menschen im Anschluß an Halothan-Narkosen durchführten, ergaben, daß anomale Testergebnisse nach Halothan-Narkosen nicht häufiger sind als nach Äther- oder Cyclopropan-Narkosen (1, 7, 12, 15, 41, 70, 74). FREDERICKS (21) und MACBY (42) empfehlen Halothan sogar als Narkosemittel der Wahl bei bestehenden Leberschädigungen.

Im krassen Gegensatz dazu stehen aber zahlreiche Berichte über Leberkomplikationen im Anschluß an Halothan-Narkosen. Die ersten Veröffentlichungen kamen 1958 aus den USA. Damals publizierten BURNAP et al. (11) und VIRTUE et al. (71) je einen Fall von Leberversagen mit tödlichem Ausgang nach einer Halothan-Narkose. Die Autoren vermuteten, daß ein Zusammenhang zwischen Narkotikum und Leberversagen bestand. Seitdem sind bis 1964 34 Fälle veröffentlicht worden, bei denen postoperativ nach Halothan-Narkosen massive Leberschädigungen aufgetreten sind, die mit dem Narkosemittel in Zusammenhang gebracht wurden. In 15 Fällen verliefen diese Komplikationen von seiten der Leber tödlich. (4, 6, 8, 10, 14, 15, 16, 29, 32, 33, 40, 66, 67, 68, 72)

Tabelle 9 auf Seite 47 enthält eine Zusammenstellung der Zwischenfälle nach Halothan-Narkosen. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, traten die 34 in der Weltliteratur veröffentlichten Fälle nach den verschiedenartigsten Operationen auf. Es handelt sich um folgende Arten von operativen Eingriffen:

- 1 Aortenklappenplastik
- 2 Kraniotomien
- 1 Retinaoperation

- 1 radikale frontale Sinusotomie
- 1 Thyreoidektomie
- 2 Mammaamputationen
- 7 Cholecystektomien
- 3 Magenresektionen
- 1 Appendektomie
- 1 Polypentfernung
- 1 Cyrettage
- 3 Hysterektomien
- 2 Vulvektomien
- 2 Prostatektomien
- 2 Hernienoperationen
- 2 Wundversorgungen
- 2 Frakturversorgungen

Das Alter der Patienten betrug 11 bis 72 Jahre, in 7 Fällen zwischen 11 und 41 Jahre, in 27 Fällen zwischen 42 und 72 Jahre. Zur Einleitung der Narkosen wurden in 30 Fällen Barbitursäurederivate, in der Mehrzahl Thiobarbiturate (meistens Thiopental) in Dosierungen bis zu 800 mg, gegeben. In einem Fall wurde nur Promethazin verabreicht, in drei Fällen liegen keine Angaben über die Narkoseeinleitung vor*.

Die Dauer der Narkosen betrug je nach Art des operativen Eingriffs 10 Minuten bis 10 Stunden (Fall 29, 3. Operation, und Fall 19). 10 Narkosen dauerten weniger als 3 Stunden, 10 Narkosen länger als 3 Stunden. In 14 Fällen fehlen Angaben über die Narkosedauer. Unvollständig sind die veröffentlichten Berichte auch meist in bezug auf Mitteilung der Halothan-Konzentration der Narkosegasgemische sowie verabreichter Bluttransfusionen.

Trotz des unterschiedlichen Krankengutes und der verschiedenartigen Operationen waren die Symptome der postoperativen Periode bei den einzelnen Fällen ähnlich. Fast alle Patienten bekamen sofort oder nach einigen Tagen Fieber bis zu $41,4^{\circ}\text{C}$, meistens 39 bis 40°C und klagten über allgemeine Mattigkeit. Hinzu kamen bei mehreren Patienten erhöhte Leukocytenwerte bis zu 37000. Nach einem Intervall von 1 Tag (Fall 1) bis 10 Wochen (Fall 2) machten sich Anzeichen von Leberversagen bemerkbar, und zwar mit wenigen Ausnahmen in der Form von Gelbsucht. Eine Leberschädigung wurde in 14 Fällen

* Rückfragen bei den Autoren blieben ergebnislos.

innerhalb der 1. Woche, in 10 Fällen innerhalb der 2. Woche und in 10 Fällen innerhalb der 3. bis 10. Woche nach der Operation zuerst bemerkt. Die Bilirubinwerte betrugen bis zu 52 mg% (Fall 13), in der Mehrzahl um 20 mg%. Soweit von den Autoren angegeben, waren auch die Werte der alkalischen Phosphatase (bis 57 KAE) und der Serumtransaminasen (SGOT bis 2800, SGPT bis 1500 Einheiten) stark erhöht. Einzelheiten sind aus Tabelle 9 (Seite 47) zu entnehmen.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß bei mehr als der Hälfte der berichteten Fälle erst nach wiederholten Narkosen Zeichen von Leberversagen auftraten, und zwar in 14 Fällen nach der 2., in 3 Fällen nach der 3. und in 1 Fall (Fall 28) nach der 5. Narkose. Nur in 16 Fällen wurde bereits nach der 1. Narkose Gelbsucht festgestellt. In 3 Fällen kam es nach 2 aufeinanderfolgenden Narkosen jeweils zum Ikterus.

Bei den 15 infolge ihrer Leberschädigungen verstorbenen Patienten trat der Exitus 3 Tage bis 6 Wochen nach der letzten Narkose ein. Bei der Autopsie wurden in allen letalen Fällen zentrale Leberzellnekrosen mit beträchtlicher Ausdehnung gefunden, mehrmals vergesellschaftet mit Nekrosen der Nieren und des Pankreas. Erhebliche zentrilobuläre Nekrosen der Leber wurden auch in 5 von 6 berichteten Biopsien an überlebenden Patienten beschrieben. Lediglich die Leberbiopsie eines einzigen Patienten (Fall 31) zeigte keinerlei Nekrosen. Bei 2 Fällen liegen Berichte über Kontrollbiopsien vor, die 2 Monate (Fall 25) bzw. 6 Monate (Fall 30) nach der letzten Narkose durchgeführt wurden. Hierbei zeigte sich im ersten Fall eine beträchtliche Besserung, im zweiten Fall sogar normales Leberparenchym.

Die 19 überlebenden Patienten waren nach einem Zeitraum von 9 Tagen bis 6 Monaten wieder symptomfrei, es liegen jedoch keine genaueren Angaben über Laborwerte oder Biopsiebefunde nach der Genesung vor.

Kein Autor kann mit Sicherheit die aufgetretenen Leberschädigungen ausschließlich auf das Narkotikum zurückführen. In mehreren Fällen kann man schon aus der Anamnese die Wahrscheinlichkeit präoperativer Beeinträchtigung der Leber herauslesen, so z.B. bei einigen Fällen von Alkoholismus, früheren Lebererkrankungen und Stauungsleber infolge Herzinsuffizienz. Vielfach wurden auch Medikamente gegeben wie Chlorpromazin, Promethazin, Phenylbutazon, Isoniazid,

Prochlorperazin, Sulfonamide und Tetracyclin, deren mögliche lebertoxische Wirkung von POPPER und SCHAFFNER (52) beschrieben wurde. Auch infolge allergischer Reaktionen auf Penicillin wurden schon Leberzellnekrosen erheblichen Ausmaßes beobachtet (SHELLY, 57, MURPHY und MIRELES, 43). In den Fällen, bei denen Bluttransfusionen gegeben wurden, läßt sich die Möglichkeit einer Transfusionshepatitis ausschließen, da die Inkubationszeit der Serumhepatitis 8 bis 26 Wochen beträgt (SHERLOCK, 58).

Wenn auch in keinem der berichteten Fälle Halothan als die alleinige Ursache der Leberkomplikationen angesehen werden kann, so macht doch die große Ähnlichkeit der postoperativen Verläufe und der mikroskopischen Befunde der Autopsien wie der Biopsien eine Mitbeteiligung des Narkotikums sehr wahrscheinlich. Über den lebertoxischen Wirkungsmechanismus kann zwar nichts Sicheres ausgesagt werden, die oben schon erwähnte chemische Verwandtschaft des Halothans zu Chloroform jedoch und die gleiche Symptomatik der Leberschäden nach Halothan- wie nach Chloroform-Narkosen mit Erhöhung der Transaminasen und Phosphatasen, Verfettung und Nekrosen der Leberzellen läßt an ähnliche pathogenetische Zusammenhänge denken.

In der vorliegenden Arbeit soll mit histologischen, histochemischen und enzymhistochemischen Methoden im Tierversuch geprüft werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Halothan und Leberschaden besteht. Mit den angewandten Methoden können Struktur- und Funktionsveränderungen der Leberzellen erfaßt werden, noch bevor äußere Krankheitszeichen sichtbar sind. Gesunde Ratten wurden einer Belastung durch Halothan ausgesetzt. Dabei wurden solche Versuchsbedingungen gewählt, bei denen primäre sowie sekundäre Leberschädigungen durch Operation, Schock, postaggressorisches Syndrom, Bluttransfusionen und leberbelastende Medikamente mit Sicherheit auszuschließen sind. Die Narkosen an den Tieren wurden unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt, wie sie bei Patienten während der Operation gegeben sind. Wegen der bei den publizierten Fällen vielfach erst nach wiederholten Narkosen aufgetretenen Zeichen von Leberversagen wurden auch die Versuchstiere mehrmals narkotisiert.

Da die Patienten in fast allen veröffentlichten Fällen neben Halothan und Lachgas auch Barbiturate erhielten (meistens Thiopental), wurde mit denselben Versuchsbedingungen auch die Beeinflussung der Leber durch Thiopental-Narkosen und durch kombinierte Thiopental-Halothan-Narkosen untersucht.

Weitere vergleichende Untersuchungen wurden durchgeführt mit einem halogenierten Äthylmethyläther (Methoxyfluran), mit Diäthyläther und mit einem Kombinationspräparat für die Neuroleptanalgesie (Thalamonal^R), von dem bisher keine leberbelastenden Eigenschaften berichtet wurden.

III. VERSUCHSANORDNUNG

1. Tiermaterial

Zur Verwendung kamen 100 männliche Albinoratten desselben Inzeststammes von SPRAGUE-DAWLEY mit einem Gewicht von 180 - 230 g. Die Tiere wurden im Tageslichtstall bei 21°C gehalten. Die Nahrung bestand aus Brot, Wasser und Altromin (d.i. ein Mischfutter aus Rohfaser, Rohprotein, Fett, Vitaminen, Mineralsalzen und Spurenelementen) und wurde immer im Überschuß gegeben.

2. Verwendete Narkosesubstanzen

- a. Halothan *1
- b. Thiopental *2
- c. Methoxyfluran *3
- d. Äther *4
- e. Droperidol und Fentanyl im Verhältnis 50:1 als Kombinationspräparat *5

3. Verwendete Geräte

- a. Narkosegerät *6
- b. Halothan-Verdampfer *7
- c. Äther-Verdampfer *8
- d. Methoxyfluran-Verdampfer *9

*1) Fluothane^R (Fa. Rhein-Pharma, Heidelberg)

*2) Pentothal^R (Fa. Abbott, Frankfurt/Main)

*3) Penthrane^R (Fa. Abbott, Frankfurt/Main)

*4) Aether puriss. pro narcosi (Fa. Hoechst, Frankfurt/Main)

*5) Thalamonal^R (Fa. Janssen, Düsseldorf)

*6) Kreislauf-Narkoseapparat Modell F (Fa. Dräger, Lübeck)

*7) Halothan-Vapor (Fa. Dräger, Lübeck)

*8) Ätherverdampfer (Fa. Dräger, Lübeck)

*9) Pentec-Penthraneverdampfer (Fa. Cyprane Ltd., Keighley, England)

4. Durchführung der Narkosen

Die Narkosen wurden in einem sogenannten verlängerten offenen System durchgeführt. Ein Glaskasten (28 x 28 x 46 cm), der mit einer Glasplatte zugedeckt und mit Vaseline luftdicht abgeschlossen war, wurde über das Narkosegerät und bei Versuchen mit den Inhalationsnarkotika zusätzlich über den entsprechenden Verdampfer mit definierten Gasgemischen durchströmt. Der 1,5 m lange Ausflußschlauch wurde aus dem Fenster geleitet. Für einen Versuch wurden jeweils 2 bis 6 Ratten in den Kasten gesetzt, der bereits mit dem betreffenden Gasgemisch angefüllt war. Bei jedem Versuch wurde anfangs ein Gasfluß von 2 l Sauerstoff und 5 l Lachgas, nach Erreichen des tiefen Narkosestadiums ein Fluß von 1 l Sauerstoff und 2,5 l Lachgas gewählt, wie er Patienten während der Operation gegeben wird. Die Zeiten vom Beginn der Verabreichung des Narkosemittels bis zum Eintreten des Narkosestadiums IV nach GIRNDT (23) und vom Absetzen des Narkosegasgemisches bis zu den ersten spontanen Bewegungen wurden notiert.

5. Tötungsart und Asservierung

Die Tiere wurden sofort, Stunden, Tage und Wochen nach der letzten Narkose getötet. Dieses geschah durch einen kräftigen Schlag auf den Kopf, um eine zusätzliche Beeinflussung der Enzyme durch einen anderen Faktor als das Narkotikum (z.B. Ausbluten der Organe) auszuschalten. Nach Eröffnen der Bauchdecken und des Thorax wurde für enzymhistochemische Untersuchungen aus der Mitte eines Leberlappens ein etwa 2 mm dickes Scheibchen herausgeschnitten, auf ein Stück Zigarettenpapier gelegt und sofort in Kohlensäureschnee tiefgefroren. Das gleiche geschah mit Herz- und Nierengewebe. Neben das tiefgefrorene Gewebsmaterial der Versuchstiere wurde jeweils Gewebe der entsprechenden Organe nicht behandelter Kontrolltiere gelegt und en bloc tiefgefroren. So waren für Versuchs- wie Kontrollebern dieselben Asservierungsbedingungen gegeben, und bei der Auswertung der enzymhistochemischen Präparate konnten die Befunde der narkotisierten und der nicht narkotisierten Tiere unmittelbar verglichen werden. Die gefrorenen Präparate wurden zur Verminderung der Austrocknungsgefahr in kleine Aluminiumdosen gegeben und in einer Tiefkühltruhe bei -22°C aufbewahrt. Ein Stückchen Lebergewebe wurde für die Glykogenfärbung in absolutem Alkohol asserviert. Für die H.E.-, van Gieson- und Fettfärbung wurden je ein Stückchen Herz-, Nieren- und Lebergewebe sowie eine Nebenniere in 10%iger Formalinlösung fixiert. Ausgewertet wurden in dieser Arbeit nur die Leberpräparate.

6. Untersuchungsmethoden*

a. Histologische Methoden (nach ROMEIS, 54)

Hämalaun-Eosin-Färbung (H.E.)

Van Gieson-Färbung (v.G.)

b. Histochemische Methoden (nach ROMEIS, 54)

Sudan III-Fettfärbung (Fett)

Glykogen-Färbung nach BEST (Glykogen)

c. Enzymhistochemische Methoden

Eine genaue Beschreibung der Methodik erfolgt auf Seite 56ff.
Es wurden folgende Enzyme auf Topik und Aktivität hin untersucht:

Oxydoreduktasen

Diphosphopyridinnukleotid-Diaphorase	(DPND)
Triphosphopyridinnukleotid-Diaphorase	(TPND)
Lactatdehydrogenase	(LDH)
Malatdehydrogenase	(MDH)
Isocitronensäuredehydrogenase	(ICDH)
Glutaminsäuredehydrogenase	(GLDH)
Glucose-6-phosphatdehydrogenase	(G-6-P)
Succinodehydrogenase	(SDH)
Cytochromoxydase	(Cyt.ox)
Monoaminoxidase	(MAO)

Hydrolasen

Acetylcholinesterase	(AChE)
Butyrylcholinesterase	(BChE)
Alkalische Phosphatase	(Alk.Ph)
Saure Phosphatase	(Sre.Ph)
Unspezifische Esterase	(Unsp.E)
Adenosintriphosphatase	(ATPase)

* Die technische Durchführung konnte freundlicherweise in der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck Institut München (Direktor: Prof. Dr. G. Peters), erfolgen.

7. Versuchsgruppen

Die Ratten wurden in 6 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A (24 Tiere) erhielt Halothan-Narkosen
- Gruppe B (11 Tiere) erhielt Thiopental-Narkosen
- Gruppe C (10 Tiere) erhielt Thiopental-Halothan-Narkosen
- Gruppe D (6 Tiere) erhielt Methoxyfluran-Narkosen
- Gruppe E (6 Tiere) erhielt Äther-Narkosen
- Gruppe F (9 Tiere) erhielt Thalamonal-Narkosen

Gruppe A (Halothan)

Bei diesen Versuchen wurde zwischen Narkosegasauslaß und Glaskasten der Halothan-Verdampfer zwischengeschaltet, an dem man den prozentualen Gehalt des Narkosegasgemisches an Halothan in Abhängigkeit von der Temperatur einstellen konnte.

Die 24 Tiere wurden in 5 Untergruppen aufgeteilt:

Gruppe A I (10 Tiere)

Mit dieser Gruppe wurden die ersten informativen Versuche durchgeführt. Die Tiere bekamen in Intervallen von 2 Tagen unterschiedlich oft zweistündige Narkosen. Bis auf einen Versuch mit 1,5 % Halothan wurde eine Konzentration von konstant 1,0 % Halothan verabreicht (s.S.33, Tab.3).

Gruppe A II (5 Tiere)

3 von diesen Tieren erhielten in zweitägigen Abständen einstündige Narkosen mit 1,0 % Halothan. 1 Tier wurde in der Woche einmal, 1 Tier alle 14 Tage narkotisiert (s.S.33, Tab.3).

Gruppe A III (5 Tiere)

Diese Tiere wurden nach demselben Schema narkotisiert wie die Tiere der Gruppe A II, sie erhielten aber nur halbstündige Narkosen (s.S.33, Tab.3).

Gruppe A IV (2 Tiere)

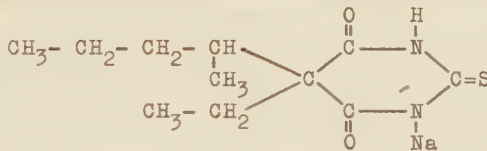
Diese Tiere erhielten in zweitägigen Intervallen einstündige Narkosen mit 0,5 % Halothan (s.S.33, Tab.3).

Gruppe A V (2 Tiere)

Diese Tiere wurden jeden zweiten Tag 1 Stunde narkotisiert. Statt frischen, in bernsteinfarbenen Flaschen aufbewahrten Halothans wurde solches Halothan verabreicht, das 4 Monate in einer Klar-
glasflasche bei Tageslicht aufbewahrt worden war. Die Tiere erhielten 5 Narkosen mit 1,0 % "Licht-Halothan". Für diese Versuche standen 2 Tiere unterschiedlichen Gewichts von je 250 g und 420 g zur Verfügung (s.S.33, Tab.3).

Gruppe B (Thiopental)

Thiopental ist ein schnell wirksames Thiobarbiturat mit folgender Strukturformel:



Die Tiere erhielten bei dem ersten Versuch eine intraperitoneale Injektion von 10 mg Thiopental, gelöst in 1 ml Aqua dest., pro 100 g Körpergewicht (KG). Nachdem in der ersten Narkose 5 von 6 Ratten wegen zu starker Atem- und Kreislaufbelastung gestorben waren, wurde bei den folgenden Versuchen nur die halbe Dosis Thiopental verabreicht.

Nach der Injektion wurden die Tiere für 1 Stunde dem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch im Glaskasten ausgesetzt. Dieses Verfahren wurde fünfmal in Intervallen von 2 Tagen durchgeführt. 1 Tier wurde in ebenfalls zweitägigen Abständen zehnmal narkotisiert und jedesmal 2 Stunden im Sauerstoff-Lachgas-Gemisch gehalten (s.S.33, Tab.4).

Gruppe C (Thiopental + Halothan)

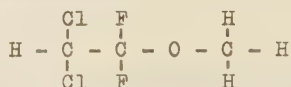
Auch diese Tiere erhielten nach einem ersten Versuch mit 10 mg Thiopental pro 100 g KG für jede weitere Narkose nur 5 mg Thiopental pro 100 g KG intraperitoneal. Nach der Injektion wurden die Tiere 1 Stunde lang in den Glaskasten gesetzt, der von einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch, das 1,0 % bis 0,5 % Halothan enthielt, durchströmt wurde. Wegen der großen Atem- und Kreislaufbelastung konnte die Konzentration von 1,0 % Halothan nur kurzzeitig aufrechterhalten werden.

Sofern die Tiere nicht vorher starben, wurden sie in Intervallen von

2 Tagen fünfmal narkotisiert. Tier 7, das 10 zweistündige Narkosen erhalten sollte, starb nach der 4. Narkose. Tier 4 mußte nach der 1. Narkose wegen starker Kreislaufschwäche notgeschlachtet werden. (s.S.34, Tab.5)

Gruppe D (Methoxyfluran)

Methoxyfluran ist ein 2,2-Dichlor-1,1-difluoraethylmethyläther und hat folgende Strukturformel:



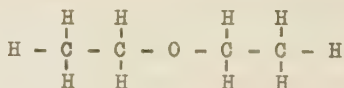
Es handelt sich bei diesem Inhalationsnarkotikum um eine klare, flüchtige Flüssigkeit mit einem fruchtartigen Geruch.

Bei den Versuchen mit diesem Narkosemittel wurde zwischen Gasauslaß des Narkosegerätes und Glaskasten der Methoxyfluran-Verdampfer zwischengeschaltet. Bei jedem Versuch schlichen wir uns innerhalb von ca. 10 Minuten von 0,2 % auf 1,0 % Methoxyfluran ein. Da eine Dauerkonzentration von 1,0 % für die Tiere eine zu hohe Belastung des Kreislaufs darstellte, wurde nach Erreichen des tiefen Narkosestadiums die Narkose mit 0,5 % Methoxyfluran bis zum Ende aufrecht-erhalten.

Die Tiere wurden in Intervallen von 2 Tagen narkotisiert. 5 Tiere erhielten 5 Narkosen von 1 Stunde, 1 Tier 10 Narkosen von 2 Stunden Dauer (s.S.35, Tab.6)

Gruppe E (Äther)

Bei diesen Versuchen wurde Diäthyläther als Narkotikum verwendet, der folgende Strukturformel hat:

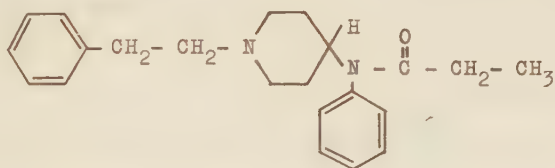


Zwischen Narkosegasauslaß und Glaskasten wurde der Ätherverdampfer zwischengeschaltet, der zur besseren Verdampfung in ein Wasserbad von 37°C gegeben wurde. Die Dosierschraube des DRÄGER-Verdampfers wurde voll aufgedreht (4 Skalenteile), mit kurzzeitigen Ausnahmen, bei denen wegen zu tiefer Narkosen nur 2 Skalenteile eingestellt wurden.

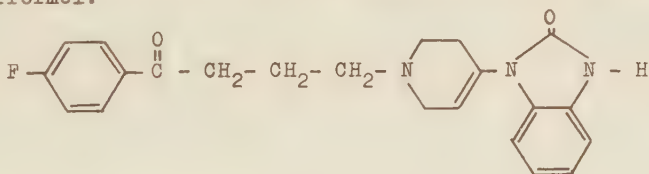
1 Tier bekam 5 Narkosen, 4 Tiere erhielten 7 Narkosen von 1 Stunde in Intervallen von jeweils 2 Tagen. Tier 6, das 10 Narkosen von 2 Stunden erhalten sollte, starb nach der 8. Narkose (s.S.35, Tab.7).

Gruppe F (Thalamonal)

Thalamonal^R ist ein Kombinationspräparat aus dem Analgetikum Fentanyl und dem Neuroleptikum Droperidol im Verhältnis 1:50. 1 ml Thalamonal enthält 2,5 mg Droperidol und 0,05 mg Fentanyl. Letzteres ist ein 1:N-2-phenethyl-4-N-propionyl-anilinopiperidin und hat folgende Strukturformel:



Bei Droperidol handelt es sich um ein 1-3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl-4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin mit folgender Strukturformel:



Beim ersten Versuch erhielten die Tiere eine subcutane Injektion von 0,2 ml Thalamonal (darin sind 0,5 mg Droperidol und 0,01 mg Fentanyl) pro 100 g KG, bei den weiteren Versuchen nur die halbe Dosis, weil die erstere Dosierung infolge hochgradiger Atemdepression eine hohe Mortalität zur Folge hatte. Nach der Injektion wurden die Tiere 1 Stunde im Glaskasten im Sauerstoff-Lachgas-Gemisch gehalten. Insgesamt erhielten die Tiere 5 Narkosen in zweitägigen Intervallen. 1 Tier wurde zehnmal narkotisiert und jeweils 2 Stunden dem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch ausgesetzt (s.S.35, Tab.8).

III. ERGEBNISSE

1. Klinische Beobachtungen

Die Tiere bekamen schon nach den ersten Narkosen ein struppiges Fell und zeigten eine etwas verminderte Aktivität. Gewichtsabnahme, Gelbsucht oder irgendein anderes Krankheitszeichen traten nicht auf. Die beobachteten Todesfälle sind jeweils auf Atem- und Kreislaufinsuffizienz zurückzuführen. Ein Spättodesfall wurde bei keiner der sechs Versuchsgruppen beobachtet.

Der makroskopische Leberbefund zeigte entsprechend dem Grade der jeweiligen Leberverfettung eine geringgradige Vergrößerung des Organs mit überquellender Schnittfläche.

Gruppe A (Halothan)

Zu Beginn der Narkose verhielten sich die Tiere zunächst unauffällig. Nach einigen Minuten liefen sie umher, kamen in Exzitation und wurden mehr und mehr ataktisch in ihren Bewegungen (Narkosestadium I). Während Kopf und Vorderkörper vorerst noch aufrecht gehalten wurden, geriet der Hinterkörper nach kurzer Zeit in Seitenlage und wurde beim Laufen nachgezogen (Stadium II). In den folgenden Minuten kam auch der Vorderkörper in Seitenlage. Die Tiere blieben liegen, konnten den Kopf aber noch aufrecht halten und bewegen (Stadium III). Bald war auch dies nicht mehr möglich, den Cornealreflex konnte man jedoch noch gut auslösen (Stadium IV).

Die mittleren Einleitungs- und Aufwachzeiten der Gruppe A zeigt Tab.1.

Tiere	mittlere Einleitungs- zeiten	Dauer der Narkosen	mittlere Aufwach- zeiten	narkose- freies Intervall
I 1 - 10	5 Min.	2 Std.	8,6 Min.	2 Tage
II 1 - 3	5 "	1 "	4 "	2 "
II 4	4,2 "	1 "	3,4 "	7 "
II 5	4,2 "	1 "	2,4 "	14 "
III 1 - 3	5 "	1/2 "	2 "	2 "
III 4	4,2 "	1/2 "	1 "	7 "
III 5	5 "	1/2 "	0,8 "	14 "

Tab.1: Mittlere Einleitungs- und Aufwachzeiten der mit 1,0 % Halothan narkotisierten Tiere.

Die Einleitungszeiten waren bei allen Tieren, die in zweitägigen Intervallen mit 1,0 % Halothan narkotisiert wurden, etwa gleich. Die mittleren Aufwachzeiten waren etwa proportional zur Dauer der Narkose (Abb.1).

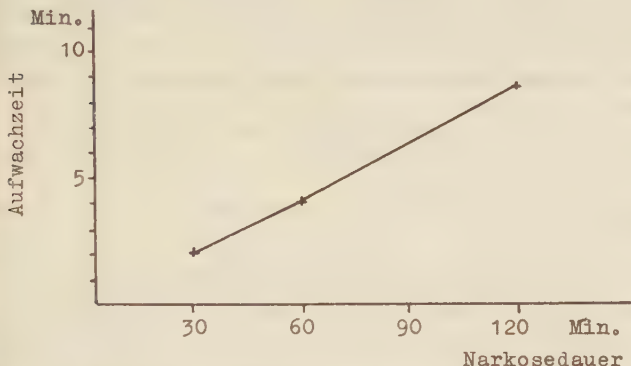


Abb.1. Mittlere Aufwachzeit der in zweitägigen Intervallen mit 1,0 % Halothan narkotisierten Tiere in Abhängigkeit von der Dauer der einzelnen Narkosen.

Die Einleitungszeiten waren bei jenen Tieren, die in wöchentlichen oder vierzehntägigen Intervallen narkotisiert wurden, nur etwas kürzer, die Aufwachzeiten dagegen bis zu 50 % kürzer als bei den in zweitägigem Rhythmus behandelten Tieren (Tab.1). Bei einem Versuch mit 1,5 % Halothan waren die Einleitungszeiten die gleichen wie bei 1,0 % Halothan, die Aufwachzeiten aber waren um das Dreifache verlängert. 2 Tiere starben nach dieser Narkose.

Bei Versuchen mit 0,5 % Halothan (Gruppe A IV) wurde keine tiefe Narkose erreicht. Die Tiere kamen zwar in Exzitation und wurden ataktisch, erreichten jedoch nicht das Stadium IV.

In der Gruppe A V ist das ungleiche Verhalten der beiden verschiedenen schweren Tiere interessant. Das schwerere Tier war dem Narkotikum gegenüber wesentlich empfindlicher als das leichtere, was sich in den verkürzten Einleitungszeiten, den verlängerten Aufwachzeiten und dem Gewichtsverlust zeigt (Tab.2). Im Vergleich zu jenen Tieren, die frisches Halothan erhielten, konnte bei dem normal-schweren Tier V 1 eine erhöhte Empfindlichkeit dem Halothan gegenüber, das 4 Monate dem Tageslicht ausgesetzt war, nicht festgestellt werden.

Bei keinem mit Halothan narkotisierten Tier wurde eine Abhängig-

keit der Einleitungs- und Aufwachzeiten von der Anzahl der Narkosen festgestellt.

Tier	Gewicht vor der 1. Narkose	mittlere Einleitungs- zeiten	Dauer der Narkosen	mittlere Aufwach- zeiten	Gewicht nach 5 Narkosen
V 1	250 g	6,6 Min.	1 Std.	1 Min.	265 g
V 2	420 g	4 "	1 "	4 "	380 g

Tab.2. Mittlere Einleitungs- und Aufwachzeiten und Gewichtsverhalten der fünfmal in zweitägigen Intervallen mit 1,0 % "Licht-Halothan" narkotisierten Tiere.

Gruppe B (Thiopental)

Die Thiopental-Tiere kamen sofort nach Verabreichung des Narkotikums in Exzitation. Die Einleitungs- und Aufwachzeiten waren abhängig von der gegebenen Dosis. Beim ersten Versuch mit 10 mg Thiopental pro 100 g KG erreichten die Tiere das Narkosestadium IV nach 60 bis 90 Sekunden. 3 Tiere starben während dieser Narkose, 1 Tier sofort und 1 Tier 1 Stunde nach dieser Narkose, die überlebenden wurden erst nach 3 Stunden wieder munter. Deshalb wurde vom 2. Versuch an nur die halbe Dosis verabreicht, die von den Tieren wesentlich besser toleriert wurde. Bei dieser Dosierung wurde das Stadium IV im Mittel nach 12 Minuten erreicht. Nach Beendigung der Narkose (nach Absetzen des Sauerstoff-Lachgasgemisches) waren die Tiere fast immer sofort munter. 1 Tier starb nach der 4. Narkose.

Gruppe C (Thiopental + Halothan)

Wie die Tiere der Gruppe B, so zeigten auch diese Tiere nach der ersten Injektion von 10 mg Thiopental pro 100 g KG eine starke Herz- und Kreislaufschwäche. Bei den folgenden mit 5 mg Thiopental pro 100 g KG durchgeführten Narkosen wurde ein additiver Halothan-effekt dadurch sichtbar, daß die Einleitungsphase gegenüber den Tieren der Gruppe B, die reine Thiopental-Narkosen erhielten, von 12 auf 7 Minuten verkürzt und die Aufwachphase von 1 auf 25 Minuten verlängert war.

Auch in dieser Gruppe ist eine hohe Sterblichkeitsrate zu verzeichnen. Von den 10 Versuchstieren starben 3 nach der ersten, 1 nach der dritten und 2 nach der vierten Narkose.

Gruppe D (Methoxyfluran)

Bei den Versuchen mit Methoxyfluran wurde das gleiche Verhalten der Tiere beobachtet wie bei Halothan, nur die Einleitungs- und Aufwachzeiten waren andere. Das Narkosestadium IV wurde im Mittel nach 13 Minuten erreicht. Nach einstündigen Narkosen erfolgten spontane Bewegungen nach 30 Minuten, nach zweistündigen Narkosen nach 60 Minuten. Ein Todesfall wurde nicht beobachtet.

Gruppe E (Äther)

Auch für die Äther-Narkosen trifft die bei Gruppe A (Halothan) gegebene Beschreibung des Verlaufes der Einleitung zu. Die mittlere Einleitungszeit betrug 20 Minuten, die mittlere Aufwachzeit 4 Minuten. Nach den zweistündigen Narkosen traten spontane Bewegungen innerhalb von 1 Minute auf. 1 Tier starb nach der achten zweistündigen Narkose.

Gruppe F (Thalamonal)

Diese Tiere zeigten während der Narkose ein völlig anderes Verhalten als die Tiere der übrigen Gruppen. Nach der Thalamonal-Injektion führten sie noch einige Minuten langsame Bewegungen aus, wurden dann zunehmend steifer und verharrten schließlich in holzbockartiger Starre, teils aufrecht stehend, teils in Seitenlage. Als Eintritt des Narkosestadiums IV wurde der Zeitpunkt gewertet, zu dem die Tiere auf einen Stoß hin nicht mehr reagierten, der Cornealreflex jedoch noch gut auslösbar war. In diesem Stadium verblieben die Extremitäten wie bei Spielzeugtieren aus Gummi in den Stellungen, die man ihnen gab. Teilweise blieb sogar der Schwanz für kurze Zeit in senkrechter Stellung, wenn man ihn nach oben bog.

Wie bei den Thiopental-Tieren, so war auch bei den Thalamonal-Tieren beim ersten Versuch die vom Hersteller vorgeschlagene Dosis von 0,2 ml Thalamonal pro 100 g KG zu hoch. Die Einleitungszeit betrug bei diesem Versuch 4 Minuten. 4 Tiere starben innerhalb weniger Stunden nach der Narkose infolge hochgradiger Atemdepression. Die überlebenden Tiere zeigten erst nach 3 Stunden spontane Bewegungen, während jenes Tier, das nach der Thalamonal-Injektion 2 Stunden in dem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch gehalten wurde (Tier 9), nach Absetzen des Gasgemisches sofort munter war.

Bei den folgenden Versuchen, die mit der halben Dosis Thalamonal durchgeführt wurden, verlängerte sich die Einleitungszeit auf das Doppelte (8 Minuten). Die Aufwachphase der einstündig narkotisierten Tiere verkürzte sich auf 1 Minute.

Die folgende Abbildung gibt eine vergleichende Übersicht über die Einleitungs- und Aufwachzeiten der in den verschiedenen Versuchsgruppen narkotisierten Tiere.

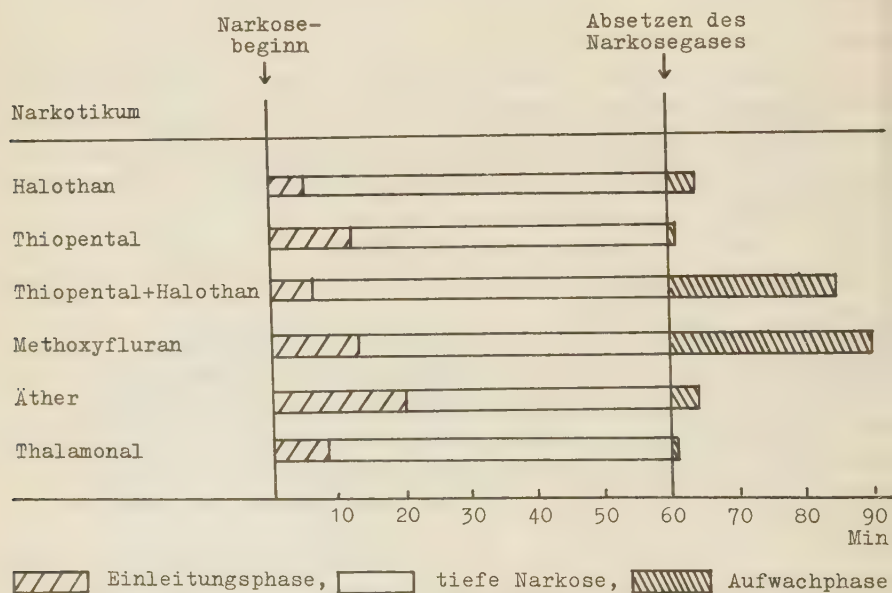


Abb.2. Übersicht über die mittleren Einleitungs- und Aufwachzeiten der in den verschiedenen Versuchsgruppen einstündig narkotisierten Tiere.

2. Morphologische, histochemische und enzymhistotopische Befunde

Gruppe A (Halothan)

Eine ausführliche Beschreibung der mikroskopischen Beobachtungen soll an dem Beispiel der Leberbefunde des Tieres I 10 erfolgen, das 6 Stunden nach der zehnten zweistündigen Narkose getötet wurde und die stärksten enzymatischen Veränderungen aufwies:

- H.E. Normale Läppchen- und Bälkchenstruktur der Leber. Ganz vereinzelt kann man Leberzellnekrosen mit entsprechender zellulärer Reaktion des mesenchymalen Gewebes beobachten. Die periportalten Felder sind normal. Leichte Hyperämie.
- v.G. Idem. Keine Bindegewebsvermehrung, kein Anhalt für ältere Nekrosen.
- Fett Ganz vereinzelt kann man herdförmig diffus im Zytoplasma verteilte sudanophile Substanzen beobachten. Die Lokalisation ist auf die intermediären Läppchenabschnitte beschränkt. Fast alle Leberzellen zeigen einen leichten rötlichen Ton im Zytoplasma (herdförmige Fettinfiltration der Leberzellen und Verdacht auf geringgradige toxische Leberzellverfettung). Vereinzelt kann man auch Zellen sehen, die eine wesentlich stärkere Verfettung aufweisen.
- Glykogen: In den Läppchenzentren ist der Glykogengehalt geringgradig vermindert im Vergleich zum Kontrolltier.
- DPND In der Normalleber ist die Enzymaktivität in den Läppchenzentren etwas stärker als in der Peripherie. Die staubförmigen Formazanniederschläge lassen die Zell- und Kerngrenzen scharf erkennen.
- In der Versuchsleber ist die Aktivität in den azinozentralen Bezirken durch grobkörnige Formazanpräzipitate gekennzeichnet. Teilweise kann man auch mosaikförmige Felderungen ohne Enzymaktivität um die Zentralvenen beobachten. Im wesentlichen besteht kein Unterschied zwischen den zentralen und den Randbezirken des Präparates. Die DPND-Aktivität ist in den azinozentralen Bezirken deutlich vermindert.
- MDH Die Aktivität ist in der Normalleber im Zytoplasma und im Leberläppchen etwa gleichmäßig verteilt. Einzelne azinozentrale Bezirke zeigen eine größere Enzymaktivität als die

peripheren Bezirke.

Die Versuchsleber zeigt im Übersichtsbild ein etwa gleiches Aktivitätsverhalten. Bei stärkerer Vergrößerung fällt jedoch auf, daß die Aktivität in den azinozentralen und intermediären Zellen bezüglich der Verteilung im Zytoplasma verändert ist. Die Präzipitate sind grobkörniger und lassen die Zellgrenzen nicht mehr scharf erkennen. Bei Betrachtung in Öl-immersion (Vergrößerung 1:1200) sieht man, daß die Enzymaktivität im Gegensatz zur normalen Leberzelle hauptsächlich in den Außenmembranen und den Cristae der Mitochondrien lokalisiert ist. Vereinzelt zeigen die azinozentralen Felder einen vollkommenen Aktivitätsdefekt. Die Ausfallbezirke nehmen etwa ein Drittel des Präparates ein (s.S.37, Abb.6).

LDH Gleichmäßige Verteilung der Enzymaktivität in der Leberzelle und im Leberläppchen des Kontrolltieres.

In der Versuchsleber zeigen die azinozentralen und auch die intermediären Läppchenabschnitte eine grobe Körnelung der Präzipitate, so daß die Kern- und Zytoplasmabegrenzungen nicht exakt feststellbar sind. Die Aktivität ist in diesen Gebieten geringer, während die Enzymaktivität in den peripheren Läppchenanteilen gegenüber der Normalleber nicht verändert ist.

ICDH In der normalen Leber ist die Enzymaktivität in der Leberzelle und im Leberläppchen etwa gleichmäßig verteilt. Das Zytoplasma ist gegenüber der Zellmembran und dem Zellkern durch die Enzymaktivität scharf begrenzt. Einige azinozentrale Bezirke zeigen eine weniger scharfe Zytoplasmabegrenzung der Leberzellen. Die Tetrazoliumpräzipitate sind in diesen Abschnitten größtenteils grobkörniger, teilweise aber auch weniger deutlich nachweisbar.

In der Versuchsleber ist die Aktivität gegenüber der Normalleber hochgradig reduziert. Die Ausfälle sind auf die azinozentralen und intermediären Läppchenabschnitte beschränkt. Dadurch entsteht wie bei der MDH (S.37, Abb.6) eine eigenartige Felderung von hellen und dunklen Bezirken in Mosaikform. Es besteht kein Unterschied der Enzymaktivität in den Randbezirken gegenüber dem Zentrum des Präparates. In den azinoperipheren Leberzellen, insbesondere in der direkten Umgebung der Glissonfelder, ist die Enzymaktivität im Vergleich zur Kontrolleber normal.

- GLDH** Die Aktivität ist in der Normalleber im Zytoplasma und im Lämpchen gleichmäßig verteilt.
In der Versuchsleber sind die Präzipitate ähnlich wie bei der MDH, jedoch nicht in so starkem Ausmaß, in den azinozentralen und intermediären Abschnitten grob dispers verteilt. Wenn die Zellgrenzen herdförmig auch nicht mehr zu erkennen sind, so kann man doch nicht die deutliche Felderung mit der fehlenden Enzymaktivität wie bei der MDH beobachten. Die Störung der GLDH ist genau so stark ausgeprägt.
- TPND** In der Versuchsleber ist die TPN-Diaphorase zentrilobulär hochgradig gestört. Nur in etwa einem Drittel des Leberparenchyms ist die Aktivität im Vergleich zum Kontrollpräparat normal.
- G-6-P** In der Normalleber findet sich eine gleichmäßige Verteilung der Aktivität.
In der Versuchsleber sind ebenfalls wie bei der DPN-Diaphorase die Präzipitate in den azinozentralen Bezirken auffallend grobkörnig. Teilweise ist auch hier eine helle mosaikartige Felderung zu beobachten. Das Zentrum des Präparates zeigt eine stärkere Störung der Aktivität als die Randbezirke.
- Cyt.ox** Die Normalleber weist eine unterschiedliche Enzymaktivität auf. Die Randbezirke haben z. T. eine größere Aktivität als die zentralen Bezirke. Die Verteilung im Leberläppchen zeigt in den azinoperipheren Bereichen eine höhere Aktivität als azinozentral.
In der Versuchsleber besteht dagegen kein Unterschied der Aktivität, bezogen auf die Lokalisation des Präparates. Innerhalb des Leberläppchens ist die Aktivität in der Peripherie intensiver als in der Normalleber, und zwar ebenso stark wie in der Normalleber an der Stelle der höchsten Aktivität. Die azinozentralen Bezirke jedoch zeigen eine noch geringere Aktivität als jene der Kontrollleber. Eine komplette Aufhellung wie bei der MDH und ICDH mit ihren mosaikartigen Felderungen ist bei dem Versuchspräparat nicht zu erkennen.
- SDH+ (Darstellung mit Menadion):** In der Normalleber ist die Enzymaktivität im Zytoplasma und im Leberläppchen deutlich dargestellt. Die oben beschriebenen Präzipitatunterschiede sind nicht zu beobachten.

In der Versuchsleber ist der Aktivitätsausfall in den azinozentralen und intermediären Läppchenbezirken stark ausgeprägt. Die azinoperipheren Leberzellen zeigen zwar eine gewisse Aktivität, doch sind die Präzipitate größtenteils grob granuliert, so daß die Zytoplasmagrenzen nicht scharf zu erkennen sind. Die SDH ist noch stärker vermindert als die ICDH. Die Ausfallbezirke nehmen etwa zwei Drittel des Präparates ein (s.S.37, Abb.7).

SDH- (Darstellung ohne Menadion): In der Darstellung ohne Menadion zeigt sich das gleiche Enzymverhalten wie bei SDH+.

MAO In der Normalleber ist die Aktivität im Zytoplasma und im Leberläppchen gleichmäßig verteilt. In der Versuchsleber ist die Aktivität in den azinozentralen Bezirken gestört. Die Formazanniederschläge sind grobkörnig. Teilweise ist in kleineren Bezirken kaum eine Aktivität zu erkennen. Die Läppchenperipherie zeigt gegenüber der Normalleber eine geringgradige Aktivierung der MAO.

BChE In der Normalleber ist die Aktivität in den azinoperipheren Bezirken etwas größer als azinozentral. In der Versuchsleber ist die Aktivität im ganzen etwas vermindert, wobei nicht nur im Läppchenzentrum, sondern auch in den peripheren Abschnitten eine Reduzierung festzustellen ist.

Unsp.E Im Zytoplasma und Leberläppchen der Kontrolleber ist die Aktivität etwa gleichmäßig verteilt.

Die Versuchsleber zeigt eine unterschiedliche Aktivität. Es sind Bezirke mit höherer und konfluierende Bezirke, die den intermediären Läppchengebieten entsprechen, mit verminderter Aktivität zu beobachten.

Alk.Ph Die Aktivität ist in der Normalleber hauptsächlich in Rundzellen lokalisiert, die größtenteils in den Sinusoiden, aber auch in den Randzonen der Kapillaren und im Bereich der Glissonfelder nachzuweisen sind. Die Leberzellen zeigen im Zytoplasma und im Kern eine geringgradige Enzymaktivität. In der Versuchsleber sind die Zellelemente mit der hohen Aktivität in einem weit geringeren Maße vorhanden. Die Aktivität der Leberzellen entspricht etwa jener der Normalleber.

Sre.Ph In der Normalleber ist die Aktivität ubiquitär verteilt. Es zeigen sowohl die Kerne der Parenchymzellen als auch die der Retikulum- und Blutzellen eine hohe Aktivität. Das Zytoplasma der Leberzellen weist dagegen eine nur geringe Aktivität auf.

In der Versuchsleber ist die Fermenttätigkeit etwas höher als in der Kontrolleber, insbesondere in den Kernen.

ATPase In der Normalleber ist die Aktivität hauptsächlich im Gallengangsepithel der kleinen und großen Glissonfelder, aber auch in den Gallenkapillaren, die die Leberzellen wabenförmig umschließen, lokalisiert. Eine geringgradige Aktivität ist in diffuser Verteilung im Zytoplasma und in stärkerem Maße im Bereich der Zytoplasma- und Kerngrenzen nachzuweisen. Die v.Kupfferschen Sternzellen scheinen auch aktiv zu sein.

In der Versuchsleber ist die Aktivität in den Gallengängen der Glissonfelder genauso stark wie in der Kontrolleber. Die Gallenkapillaren dagegen zeigen eine geringere Aktivität, vor allem ist die Aktivität in den parazentralen Bezirken größtenteils zu vermissen.

Eine Übersicht über die Befunde sämtlicher Tiere, die mit Halothan narkotisiert wurden, gibt Tab.3 (S.33). Bei fast allen diesen Tieren fanden sich in der H.E.- und v.G.-Färbung Leberzellschädigungen mit einzelnen Leberzellnekrosen und teilweise hydrotropisch umgewandelten Leberzellen. Es trat eine geringgradige Verfettung und Glykogenverarmung der Leberzellen auf. Bei den mit "Licht-Halothan" Narkotisierten Tieren waren häufiger Nekrosen zu sehen, Leberzellverfettung und Glykogenverarmung waren hier ausgeprägter.

Die oxydativen Enzyme DPN- und TPN-Diaphorase, MDH, ICDH und SDH zeigten eine deutliche bis hochgradige Störung, die LDH und G-6-P eine etwas geringere Beeinflussung. Bei der GldH war teilweise eine Verminderung, teilweise eine Aktivierung zu sehen. Die ATPase zeigte in den Gallenkapillaren z.T. eine geringgradige Beeinträchtigung der Aktivität. Die Cytochromoxydase war ebenfalls deprimiert, besonders im Läppchenzentrum. Soweit beurteilbar, wurde auch eine geringgradige Depression der BChE festgestellt. Bei der AChE wurde dagegen eine gewisse Steigerung der Aktivität beobachtet. Die Aktivität der MAO war im Läppchenzentrum etwas vermindert. Die alkalische und saure Phosphatase waren wegen der Unterschiede in der ubi-

quitären Verteilung nicht exakt beurteilbar.

Die Stärke der Enzymdepressionen nahm mit der Anzahl der Narkosen zu. Bei gleichoft narkotisierten war eine Abhängigkeit der Aktivitätsstörung von der Dauer der einzelnen Narkosen nicht besonders deutlich. Schon jene Tiere, die jeweils nur 30 Minuten narkotisiert wurden, zeigten deutliche Enzymausfälle. Bei dem Tier, das 4 Wochen nach der letzten Narkose überlebte, fand sich keinerlei Enzymdepression mehr, sondern eher eine Aktivierung einiger DPN- und TPN-abhängiger Oxydoreduktasen und der ATPase. Jene Tiere, die Narkosen mit nur 0,5 % Halothan erhalten hatten, zeigten lediglich eine geringgradige Beeinflussung einiger Enzyme; es traten bei diesen Tieren keine Leberzellverfettung noch Glykogenschwund auf.

Die Enzymausfälle der Tiere, die mit solchem Halothan narkotisiert wurden, das 4 Monate bei Tageslicht aufbewahrt worden war, waren nicht stärker als bei den entsprechend mit frischem, lichtgeschütztem Halothan narkotisierten Tieren; jedoch waren bei diesen Tieren Leberzellnekrosen häufiger zu finden.

Gruppe B (Thiopental)

Eine Übersicht über die Befunde aller Tiere, die reine Thiopental-Narkosen erhielten, gibt Tab.4 (S.34).

Es fanden sich bei allen Tieren dieser Gruppe vereinzelt Leberzellnekrosen (s.S.36, Abb.3). Darüberhinaus wurde eine wesentlich stärkere azinozentrale Leberzellverfettung als bei Halothan beobachtet (s.S.36, Abb.5). Jenes Tier, dem zehnmal Thiopental verabreicht wurde, zeigte eine stärkere Verfettung der Leberzellen als die nur fünfmal narkotisierten Tiere. Tier 10, das 6 Wochen nach der letzten Narkose überlebte, zeigte im Vergleich zum Normaltier keinen erhöhten Fettgehalt der Leberzellen. Es wurde auch eine Glykogenverminderung beobachtet, die jedoch bereits 6 Tage nach der 5. Narkose nicht mehr festzustellen war.

Stets wurde eine Depression der Enzyme ICDH, SDH (s.S.37, Abb.8) und Cytochromoxydase beobachtet. Die übrigen Enzyme waren teilweise auch beeinträchtigt, jedoch nicht so stark, wie es bei den Halothan-Tieren der Fall war. Hervorzuheben ist die fehlende ATPase-Aktivität in den Gallenkapillaren der Versuchstiere, während die Lebern der Kontrolltiere eine deutliche ATPase-Aktivität entlang den Gallenkapillaren zeigen. Nach 6 Wochen zeigte sich nur noch eine Vermin-

derung der LDH und der GldH. Es fällt auf, daß das zehnmal narkotisierte Tier geringere Enzymausfälle aufweist als die übrigen Tiere.

Gruppe C (Thiopental + Halothan)

Eine Übersicht über die Befunde dieser Gruppe gibt Tab.5 (S.34). Bei diesen Tieren, die kombinierte Thiopental-Halothan-Narkosen erhielten, wurden am häufigsten von allen Versuchsgruppen Leberzellnekrosen mit reaktiven leuko- und lymphozytären Infiltraten beobachtet (s.S.36, Abb.4). Die Nekrosen gingen mit einer deutlichen azinozentralen Verfettung und entsprechendem Glykogenschwund der Leberzellen einher. Eine deutliche Beeinträchtigung der Enzymaktivitäten zeigte sich, ähnlich wie nach reinen Thiopental-Narkosen, außer bei den Esterasen nur bei der ICDH und SDH, eine geringgradige bei der Cytochromoxydase. Die übrigen Enzyme erschienen z.T. etwas aktiviert. Der deutliche Ausfall der ATPase 9 Stunden nach der letzten Narkose (s.S.38, Abb.9) war 6 Tage nach der letzten Narkose nicht mehr festzustellen. Tier 10 zeigte 6 Wochen nach der letzten Narkose noch eine deutliche Aktivitätsminderung der SDH, eine geringgradige bei der LDH, MDH und Cytochromoxydase; Leberzellnekrosen und Glykogenschwund waren bei diesem Tier nicht mehr zu beobachten, jedoch hielt die deutliche Verfettung der Leber an.

Gruppe D (Methoxyfluran)

Eine Übersicht über die Befunde dieser Gruppe gibt Tab.6 (S.35). Wie bei den Halothan-Tieren waren auch hier einzelne verstreute Leberzellnekrosen zu sehen, die Verfettung und der Glykogenschwund waren jedoch bei diesen Tieren wesentlich ausgeprägter. Methoxyfluran zeigte nach Halothan die stärkste Beeinträchtigung der oxydativen Enzyme, vor allem innerhalb des Zitronensäurezyklus. Bei Tier 5, das 4 Monate überlebte, wurde dagegen lediglich eine verminderte ATPase-Aktivität festgestellt, die anderen Enzyme zeigten in ihrer Aktivität keinen Unterschied zur Normalleber oder sogar eine etwas gesteigerte Aktivität. Auch Glykogenschwund und Leberzellnekrosen wurden bei Tier 5 nicht mehr beobachtet. Die deutliche Verfettung der Leberzellen bestand jedoch auch weiterhin.

Gruppe E (Äther)

Eine Übersicht über die Befunde dieser Gruppe gibt Tab.7 (S.35). Die mit Äther narkotisierten Tiere zeigten neben vereinzelt Nekrosen der Leberzellen eine etwas geringere Verfettung und Glykogenverarmung als die mit Methoxyfluran behandelten Tiere. Die Leberzellverfettung wird nach 6 Wochen besonders deutlich. Hinsichtlich der Enzyme konnte fast keine Minderung, dagegen mitunter eine deutliche Steigerung der Aktivität der DPN- und TPN-abhängigen Oxydoreduktasen beobachtet werden.

Gruppe F (Thalamonal)

Eine Übersicht über die Befunde dieser Gruppe gibt Tab.8 (S.35). Leberzellnekrosen wurden nur bei dem zehnmal narkotisierten Tier gesehen. Die übrigen Tiere zeigten keine Schädigungen der Leberzellen. Die beobachtete geringgradige Fettinfiltration ist als obere Grenze der Norm zu beurteilen. 6 Wochen nach der letzten Narkose trat jedoch eine deutliche Leberzellverfettung auf. 6 Stunden nach der letzten Narkose war eine Beeinträchtigung der DPN-Diaphorase (s.S.38, Abb.10), TPN-Diaphorase und Cytochromoxydase sowie der LDH, MDH, G1DH (s.S.38, Abb.11) und SDH festzustellen. Im Gegensatz dazu stehen die normalen Enzymbefunde jener Tiere, die sofort bzw. nach 6 Tagen getötet wurden. Nach 6 Wochen wurde nur noch eine geringgradige Beeinflussung der DPN-Diaphorase, SDH und ATPase gefunden; die Aktivität der TPN-Diaphorase war dagegen im Vergleich zum Normaltier erhöht.

TIER	NARKOSEN				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND
	Halothan- konzentration	Dauer im N ₂ O- O ₂ -Halothan- Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall		
I 1	1,0 %	2 Std.	1		(sofort gestorben)	unauffällig
I 2	"	"	2	2 Tage	(sofort gestorben)	"
I 3	"	"	3	"	(sofort gestorben)	"
I 4	"	"	5	"	sofort getötet	"
I 5	"	"	5	"	7 Tage	"
I 6	"	"	7	"	7 Std.	"
I 7	"	"	7	"	7 Tage	"
I 8	"	"	8	"	3 Tage	"
I 9	"	"	8	"	4 Wochen	"
I 10	"	"	10	"	6 Std.	"
II 1	1,0 %	1 Std.	5	2 Tage	sofort getötet	unauffällig
II 2	"	"	5	"	9 Std.	"
II 3	"	"	5	"	6 Tage	"
II 4	"	"	8	7 Tage	6 Wochen	"
II 5	"	"	8	14 Tage	6 Wochen	"
III 1	1,0 %	1/2 Std.	4	2 Tage	(sofort gestorben)	unauffällig
III 2	"	"	5	"	sofort getötet	"
III 3	"	"	5	"	9 Std.	"
III 4	"	"	8	7 Tage	6 Wochen	"
III 5	"	"	8	14 Tage	6 Wochen	"
IV 1	0,5 %	1 Std.	5	2 Tage	9 Std.	unauffällig
IV 2	"	"	5	"	6 Wochen	"
V 1	1 % "Licht-Hal.*"	1 Std.	5	2 Tage	9 Std.	unauffällig
V 2	"	"	5	"	9 Std.	Gewichts- abnahme

* Halothan, welches 4 Monate in einer Klarglasflasche bei Tageslicht aufbewahrt worden war

Erläuterungen:

DPND	=	Diphosphopyridinnukleotid-Diaphorase
LDH	=	Lactatdehydrogenase
MDH	=	Malatdehydrogenase
ICDH	=	Isocitronensäuredehydrogenase
TPND	=	Triphosphopyridinnukleotid-Diaphorase
GLDH	=	Glutaminsäuredehydrogenase
G-6-P	=	Glucose-6-phosphatdehydrogenase
Cyt.ox	=	Cytochromoxydase
SDH	=	Succinodehydrogenase
ACH	=	Acetylcholinesterase
BCH	=	Butyrylcholinesterase
ATPase	=	Adenosintriphosphatase

MORPHOLOGISCHE, HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE

Zell- nekrosen	Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen									Hydrolasen		
			DPND	LDH	MDH	ICDH	TFND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	AcHe	BChE	ATPa
(+)	(+)		-	-	(-)	--	(-)	-	-		-	(+)		(-)
ø	(+)	(-)	--	-	--	--	-	+	-		--			
(+)	(+)	--	-	-	-	--	-	+	(-)		--	(+)		
ø	(+)	--	-	-	--	--	-	(-)	(-)		--	(+)	(-)	
(+)	(+)		-	(-)	-	-	(+)/-	(-)	(-)	(-)				
(+)	(+)		ø	+	ø	+	ø	(+)	(+)	ø	ø	ø	ø	++
(+)	(+)	(-)	--	-	-	---	---	-	--	(+)/-	---		-	(-)
ø	(+)	(-)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	-	-			
(+)	(+)	-	-	-	-	--	-	+/-	(-)	-	--			
(+)	(+)	-	-	-	(-)	-	-	(-)	(-)	(-)	-			
(+)	ø		--	-	-	-	-	(-)	ø	-	-			
(+)	+		(+)/-	(+)/-	(+)/-	(+)/-	(+)/-	(+)/-			(+)/-			
ø	ø	ø	(-)	ø	(-)	(-)	(-)	ø		+	+	ø		(+)
ø	ø	ø	ø	ø	(+)	ø	(+)	ø		ø	ø	ø		ø
+	+	--	(-)		-	-	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)		+/
+	++	---	(-)	-	-	-	+/-	-	-	(-)	-	(+)		+/

- = hochgradig vermehrt
- = deutlich vermehrt
- = vereinzelt (Nekrosen), vermehrt (Fett) oder aktiviert (Enzyme)
- = ganz vereinzelt, geringgradig vermehrt oder geringgradig aktiviert
- = kein Unterschied zur Kontrolleber
- = geringgradig vermindert (Glykogen) oder geringgradig gestört (Enzyme)
- = vermindert oder gestört
- = deutlich vermindert oder gestört
- = hochgradig vermindert oder gestört

Tab.3. Gruppe A (Halothan):

Daten zur Durchführung der Narkosen und Übersicht über die mikroskopischen Befunde

TIER	N A R K O S E N				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND	Leberze- nekros
	Thiopental- Dosis pro 100g KG	Dauer im N ₂ O- O ₂ -Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall			
1	10 mg	1 Std.	1		(sofort gestorben)	unauffällig	
2	"	"	1		(sofort gestorben)	"	
3	"	"	1		(sofort gestorben)	"	
4	"	"	1		(sofort gestorben)	"	
5	"	"	1		(nach 1 Std. gestorben)	"	
6	5 mg	"	4	2 Tage	(nach 5 Std. gestorben)	"	(+)
7	"	"	5	"	sofort getötet	"	(+)
8	"	"	5	"	9 Std.	"	(+)
9	"	"	5	"	6 Tage	"	(+)
10	"	"	5	"	6 Wochen	"	ø
11	"	2 Std.	10	"	6 Std.	"	(+)

Erläuterungen s. Tab.3.

TIER	N A R K O S E N				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND	Leberze- nekros
	Thiopental- Dosis pro 100g KG	Dauer im N ₂ O- O ₂ -0,5 % Hälo- than-Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall			
1	10 mg	1 Std.	1		(sofort gestorben)	unauffällig	
2	"	"	1		(sofort gestorben)	"	
3	5 mg	"	1		(sofort gestorben)	"	+
4	"	"	1		18 Std.	"	+
5	"	"	3	2 Tage	(sofort gestorben)	"	+
6	"	"	4	"	(sofort gestorben)	"	+
7	"	2 Std.	4	"	(sofort gestorben)	"	
8	"	1 Std.	5	"	9 Std.	"	(+)
9	"	"	5	"	6 Tage	"	+
10	"	"	5	"	6 Wochen	"	ø

Erläuterungen s. Tab.3.

MORPHOLOGISCHE , HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE

Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen									Hydrolasen		
		DPND	LDH	MDH	ICDH	TPND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	ACHe	BChE	ATPase
++													
++	(-)	(-)	(-)	ø	-	-	(-)	(-)	-	--	(-)	ø	-
+	---	(+)/-	(+)	(-)	-	+	+/-	+/-	(-)	+/-	ø	ø	-
+	ø	(-)	ø	-	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(+)/-	-	ø	-
ø	ø	ø	-	(-)	(-)	ø	-	-	ø	+/-	ø		ø
++	--	ø	ø	(-)	ø	ø	(-)	ø	-	-	(-)	ø	(-)

Tab.4. Gruppe B (Thiopental):

Daten zur Durchführung der Narkosen und
Übersicht über die mikroskopischen Befunde.

MORPHOLOGISCHE , HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE

Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen										Hydrolasen		
		DPND	LDH	MDH	ICDH	TPND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	ACHe	BChE	ATPase	
(+)	---	(-)	-	ø	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	(-)	(-)	ø	
++														
(+)														
+														
+														
++	--	+	(+)	+/-	-	+	(+)	(+)	ø	+/-	(-)	+/-	-	
+	-	ø	ø	ø	(-)	(+)	ø	ø	(-)	+/-	-	-	ø	
++	ø	ø	(-)	(-)	ø	(+)	ø		(-)	-	ø		ø	

Tab.5. Gruppe C (Thiopental + Halothan):

Daten zur Durchführung der Narkosen und
Übersicht über die mikroskopischen Befunde.

TIER	N A R K O S E N				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND	Leber nekr
	Methoxy- fluran- konz.	Dauer im N ₂ O- O ₂ -Methoxy- fluran-Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall			
1	1,0-0,5 %	1 Std.	5	2 Tage	sofort getötet	unauffällig	(+)
2	"	"	5	"	9 Std.	"	(+)
3	"	"	5	"	6 Tage	"	(+)
4	"	"	5	"	6 Wochen	"	Ø
5	"	"	5	"	4 Monate	"	Ø
6	"	2 Std.	10	"	6 Std.	"	(+)

Erläuterungen s. Tab.3.

TIER	N A R K O S E N				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND	Leber nekr
	Öffnung des DRAGER- Verdampfers	Dauer im N ₂ O- O ₂ -Äther- Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall			
1	voll	1 Std.	5	2 Tage	9 Std.	unauffällig	(+)
2	"	"	7	"	sofort getötet	"	(+)
3	"	"	7	"	9 Std.	"	(+)
4	"	"	7	"	6 Tage	"	(+)
5	"	"	7	"	6 Wochen	"	Ø
6	"	2 Std.	8	"	(sofort gestorben)	"	(+)

Erläuterungen s. Tab.3.

TIER	N A R K O S E N				ÜBERLEBENSZEIT NACH DER LETZTEN NARKOSE	KLINISCHER BEFUND	Leber nekr
	Thalamonal- Dosis pro 100g KG	Dauer im N ₂ O- O ₂ -Gemisch	Anzahl	narkose- freies Intervall			
1	0,2 ml	1 Std.	1	2 Tage	(nach 1 Std. gestorben)	unauffällig	Ø
2	"	"	1		(nach 1 Std. gestorben)	"	
3	"	"	1		(nach 2 Std. gestorben)	"	
4	"	"	1		(nach 4 Std. gestorben)	"	
5	0,1 ml	"	5		sofort getötet	"	
6	"	"	5	"	9 Std.	"	Ø
7	"	"	5	"	6 Tage	"	Ø
8	"	"	5	"	6 Wochen	"	Ø
9	"	2 Std.	10	"	6 Std.	"	(+)

Erläuterungen s. Tab.3.

MORPHOLOGISCHE , HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE														
Zell- typen	Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen									Hydrolasen		
			DPND	LDH	MDH	ICDH	TPND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	AcHe	BChE	ATPase
	+	-	(-)	(-)	-	(-)	(+)	(-)	-/(+)	ø	-	ø		ø
	+++	--	(+)	(-)	-	(-)	-	(-)	(-)	(-)	-	(-)		--
	+	-	(+)/-	(+)	(-)	(-)	(+)/-	+/(-)	(+)	(-)	(-)	(-)		ø
	ø	ø	ø	-	-	-	ø	-		ø	-	ø		(-)
	++	ø	ø	ø	ø	ø	(+)	ø		ø	(+)	ø		(-)
	++	--	ø	(-)	-	(-)	(+)	(-)	(+)	ø	-	(+)		(+)

Tab.6. Gruppe D (Methoxyfluran):
Daten zu den Narkosen und mikroskopische Befunde.

MORPHOLOGISCHE , HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE														
Zellen	Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen									Hydrolasen		
			DPND	LDH	MDH	ICDH	TPND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	AChE	BChE	ATPase
	+	(-)	(-)	ø	-	ø	-	ø	+	ø	+	+		(-)
	+	ø	(+)	+	ø	ø	(+)	(+)	+	ø	ø	ø	ø	(-)
	+	-	+	+	ø	ø	(+)	+	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	+	-	(+)	(+)	ø	ø	+	ø	ø	(-)	-	(-)	(-)	ø
	++	ø	ø	ø	-	(-)	+	ø		-	(-)	ø		(+)
	++	-	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Tab.7. Gruppe E (Äther):
Daten zu den Narkosen und mikroskopische Befunde.

MORPHOLOGISCHE , HISTOCHEMISCHE UND ENZYMISTOTOPISCHE LEBERBEFUNDE														
Zellen	Fett	Glykogen	Oxydoreduktasen									Hydrolasen		
			DPND	LDH	MDH	ICDH	TPND	GLDH	G-6-P	Cyt.ox	SDH	AcHe	BChE	ATPase
	(+)	ø	+	(+)	ø	ø	(+)	(+)	ø	ø	(-)	(-)		(-)
	ø	(-)	-	-	(-)	ø	-	-	ø	-	(-)	(-)		(-)
	(+)	ø	ø	ø	ø	(-)	ø	ø	ø	ø	ø	ø		ø
	++	ø	(-)	(-)	ø	ø	+	ø		ø	(-)	ø		-
	(+)	-	(-)	-	-	--	ø	ø	ø	ø	ø	ø		ø

Tab.8. Gruppe F (Thalamonal):
Daten zu den Narkosen und mikroskopische Befunde.

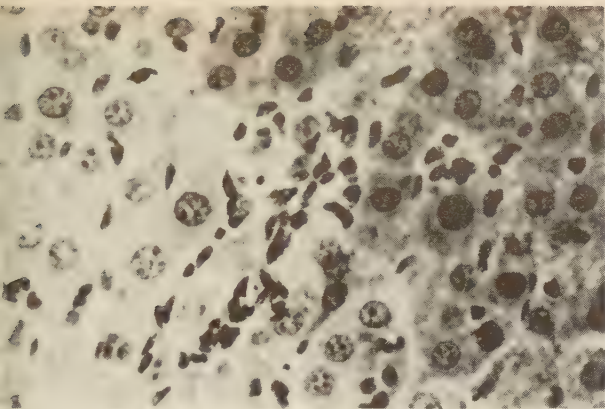


Abb.3

Frische Leberzell-
nekrosen nach 10
Thiopental-Narko-
sen (Tier B 11).

HE-Färbung

Vergrößerung 160fach

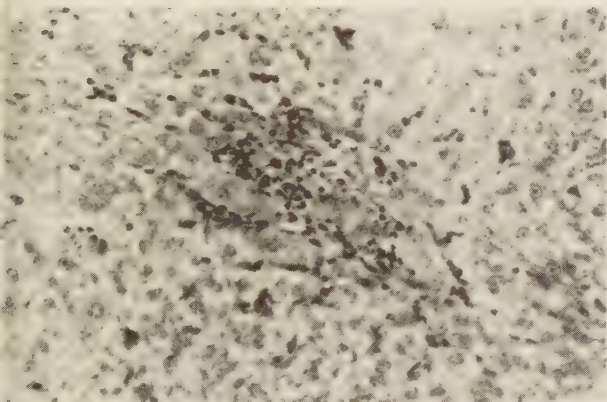


Abb.4

Leberzellnekrosen
mit mesenchymaler
Reaktion nach 5
kombinierten Thio-
pental-Halothan-
Narkosen
(Tier C 9).

HE-Färbung

Vergrößerung 100fach

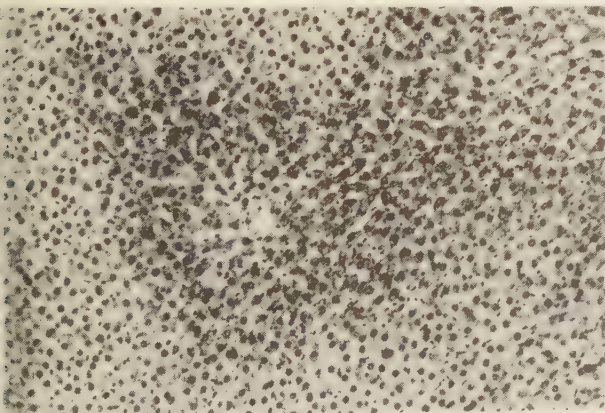


Abb.5

Azinocentrale Le-
berzellverfettung
nach 5 Thiopental-
Narkosen
(Tier B 8).

Fettnachweis mit
Sudan III

Vergrößerung 40fach

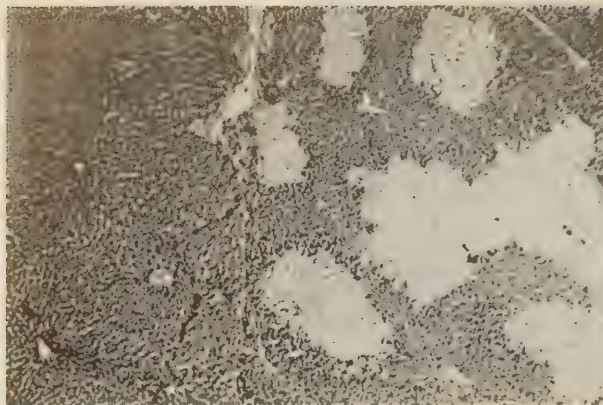


Abb.6

Deutliche Aktivitätsausfälle der MDH in den zentralen und intermediären Läppchenbereichen nach 10 Halothan-Narkosen (Tier A I 10, rechts im Bild) im Vergleich zur Kontrolleber (links).

Vergrößerung 10fach

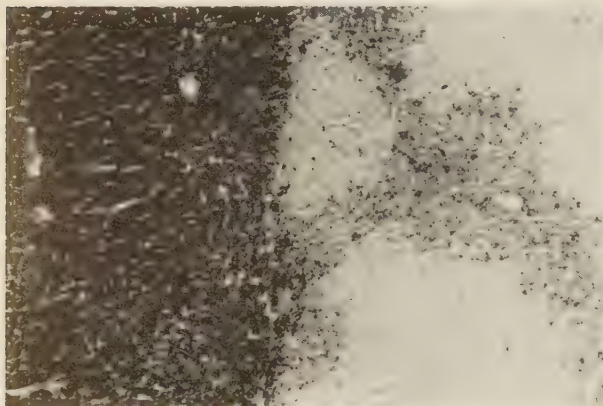


Abb.7

Deutliche Aktivitätsausfälle der SDH in den zentralen und intermediären Läppchenbereichen nach 10 Halothan-Narkosen (Tier A I 10, rechts im Bild) im Vergleich zur Kontrolleber (links).

Vergrößerung 25fach



Abb.8

Beeinträchtigte SDH-Aktivität nach 5 Thiopental-Narkosen (Tier B 7, rechts im Bild) im Vergleich zur Kontrolleber in sich entsprechenden Läppchenbereichen.

Vergrößerung 40fach

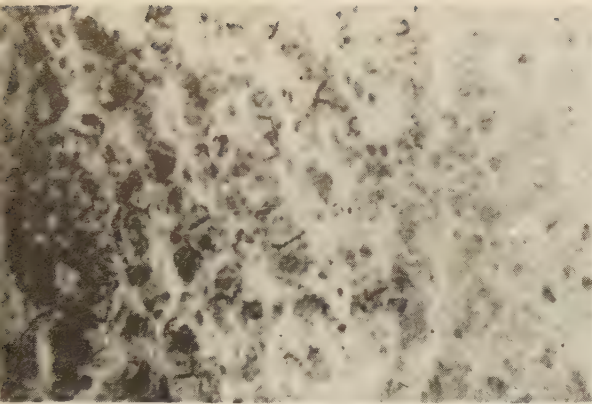


Abb.9

Kein Nachweis der ATPase-Aktivität nach 5 Thiopental-Halothan-Narkosen (Tier C 8, rechts im Bild) gegenüber der deutlichen Darstellung des Enzyms in den Gallenkapillaren der Kontrollleber (links).

Vergrößerung 128fach

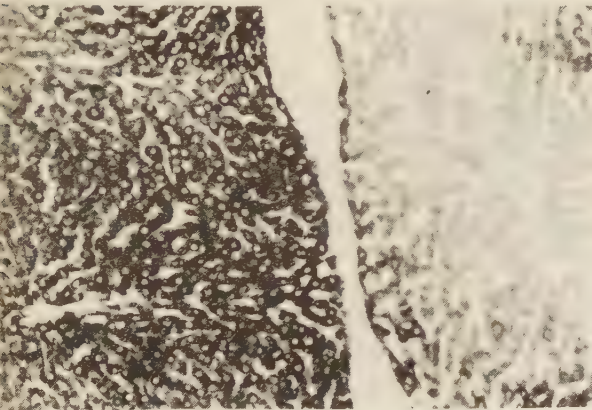


Abb.10

Beeinträchtigung der DPN-Diaphorase-Aktivität nach 5 Thalamonal-Narkosen (Tier F 6, rechts im Bild) im Vergleich zur Kontrollleber (links) in sich entsprechenden Läppchenbereichen.

Vergrößerung 40fach

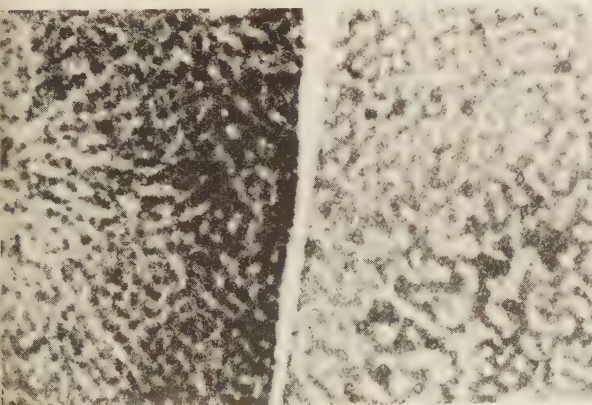


Abb.11

Beeinträchtigung der G1DH-Aktivität nach 5 Thalamonal-Narkosen (Tier F 6, rechts im Bild) im Vergleich zur Kontrollleber (links) in sich entsprechenden Läppchenbereichen.

Vergrößerung 40fach

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse der histologischen und histochemischen Untersuchungen an den mit Halothan narkotisierten Ratten (Gruppe A) stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen, die VIRTUE et al. und SLESS et al. gemacht haben. VIRTUE et al.(70) fanden an Hunden, die sie mehrmals im Wechsel mit Halothan und Äther narkotisiert hatten, kein Anzeichen einer Leberschädigung, weder eine Verfettung noch Nekrosen der Leberzellen. SLESS et al.(60, 1963) beobachteten ebenfalls keine histologischen Veränderungen in der Leber von weißen Mäusen, die einmalig und sechs Tage hintereinander jeweils eine Stunde lang 1 % Halothan erhalten hatten. RAVENTOS (53) führte vor und nach wiederholten Narkosen mit Halothan an Ratten Hippursäuretests und am Hund Bromsulphaleintests durch. Obwohl diese klinischen Leberfunktionsproben keine Abweichung von der Norm zeigten, stellte der Autor bei morphologischen Untersuchungen nach Halothan-Narkosen bei Affen, Hunden und Ratten neben deutlichen pathologischen Befunden am Tubulusepithel der Nieren auch geringe Veränderungen in der Leber fest. Über die Art der Veränderungen berichtet RAVENTOS lediglich, daß sie im Vergleich mit Befunden nach Chloroform-Narkosen von unbedeutender Größe und Ausbreitung waren. Eine fettige Degeneration wurde nicht gefunden.

Andere Autoren berichten jedoch über Leberzellverfettungen nach Halothan-Narkosen bei verschiedenen Tierspezies, teilweise vergesellschaftet mit Glykogenschwund und Nekrosen der Leberzellen; diese Befunde stimmen mit den Beobachtungen überein, die in der vorliegenden Arbeit an der Ratte gemacht wurden. So stellten JONES et al.(36), die Mäusen verschiedene Mengen Halothan enteral verabreichten und sie nach 72 Stunden töteten, im Leberläppchen eine intermediäre Verfettung der Leberzellen fest, die mit höherer Dosierung auch in den zentralen Feldern zu beobachten war; Leberzellnekrosen sahen die Autoren auch bei hohen Konzentrationen nicht. GIBSON (22) narkotisierte Mäuse einmalig und an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit 1,5 % Halothan. Bei den Tieren, die zwei Tage nach der letzten Narkose getötet wurden, trat eine Leberzellverfettung auf; nach fünf und zehn Tagen war diese nicht mehr festzustellen. Weiter beschrieb der Autor besonders viel Zellen mit Kernanomalien (doppelte und übergroße Kerne, Kernpyknosen). Auch SLESS fand im Gegensatz zu der oben zitierten Arbeit (60, 1963) in spä-

teren Untersuchungen (61, 1964) an der Maus bereits nach wenigen Tagen Behandlung mit Halothan eine sehr starke mittel- bis groß-tropfige, von zentral nach peripher fortschreitende Verfettung der Leberzellen. STEPHEN et al.(63) und VASALLO et al.(69) sahen bei Hunden, Affen und Kaninchen nach Halothan-Narkosen neben einer Leberzellverfettung auch eine Glykogenabnahme; STEPHEN et al.(63) und GREEN et al.(30) stellten darüberhinaus bei Hunden und Affen einzelne Leberzellnekrosen fest.

Der nach Thiopental (Gruppe B) in stärkerem Maße als nach Halothan beobachteten Verfettung der Leberzellen stehen die Befunde von SIESS (61) entgegen, der in vergleichenden Untersuchungen an der Maus nach Thiopental-Narkosen eine nur geringfügige, nach Halothan-Narkosen jedoch eine sehr starke Leberzellverfettung sah. Die deutliche Verfettung der Leberzellen nach Thiopental-Halothan-Narkosen (Gruppe C) sowie der hochgradige Glykogenschwund und die Leberzellnekrosen, die nach dieser Kombination im Vergleich zu den anderen Narkosemitteln im stärksten Maße zu beobachten waren, sind als sichere Zeichen einer toxischen Leberzellschädigung zu deuten. Besonders starke morphologische Veränderungen der Leber nach Thiopental-Halothan-Narkosen fand auch SIESS (61) an weißen Mäusen, die sechs Wochen hindurch täglich eine Stunde narkotischen und subnarkotischen Halothan-Konzentrationen, z.T. in Kombination mit Thiopental, ausgesetzt waren. Der Autor stellte fest, daß bei allen narkotisierten Tieren eine Zunahme des absoluten wie auch des relativen Lebergewichtes und eine Hypertrophie der Leberzellen erfolgte. Kombinationsnarkosen mit Thiopental und Halothan riefen jedoch eine raschere und stärkere Vergrößerung der Leber hervor als die beiden Narkotika allein in der gleichen Dosierung.

Eine Ergänzung zu den morphologischen und histochemischen Befunden bilden die enzymhistochemischen Untersuchungen. Mit Ausnahme einer Veröffentlichung von VASALLO et al.(69), in der die Autoren eine gesteigerte Aktivität der sauren und der alkalischen Phosphatase nach Halothan-Narkosen in der Leberzelle von Kaninchen beschreiben, wurde hierüber in der Literatur nicht berichtet.

Wie aus den enzymhistotopischen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgeht, werden zahlreiche Enzyme durch verschiedene Narkosemittel beeinflusst. Halothan verursachte von allen verwendeten Narkotika die stärkste Beeinträchtigung der Aktivität mehrerer Oxydoreduktasen im Vergleich zur Normalleber. Die z.T. starke Depression

der Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-P) und der Lactatdehydrogenase (LDH) muß eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels, dessen Störung schon aus dem verminderten Glykogengehalt der Leberzellen deutlich wird, zur Folge haben. Die G-6-P leitet den Pentosephosphatzzyklus ein, über den 50 % der Leberglykose abgebaut werden; die LDH katalysiert die Endreaktion der Glykolyse. Die Alteration dieser beiden Enzyme aus der Embden-Meyerhof'schen Kette sowie die Beeinträchtigung einiger Enzyme aus dem Zitronensäurezyklus (Malatdehydrogenase, Isocitronensäuredehydrogenase, Succinoxidase) und der Atmungskette (DPN- und TPN-Diaphorase, Cytochromoxydase) machen eine Störung der Energiegewinnung in der Leberzelle sehr wahrscheinlich.

Histotopisch sicher erfaßbare Enzymausfälle treten nach Halothan erst bei einer Konzentration von über 0,5 % auf, da nach dieser niedrigen Konzentration kaum pathologische Befunde zu erheben waren.

Topik und Aktivität der Enzyme waren auch nach Methoxyfluran und Thiopental stark betroffen. Die nach Thiopental besonders deutliche Depression der ATPase in den Leberzellmembranen könnte eine Störung des Galletransportes zur Folge haben, da dieses Enzym für die Beförderung des Bilirubins durch die Wand der Leberzelle eine wichtige Rolle spielt (HOLZNER, 34). Die weitgehende Übereinstimmung der Enzymbefunde nach der Kombination Thiopental und Halothan mit den Ergebnissen nach reinen Thiopental-Narkosen erklärt sich daraus, daß die Halothan-Konzentration bei diesen Versuchen die meiste Zeit nur 0,5 % betrug.

Aus einem Vergleich der zehnmal zwei Stunden mit Methoxyfluran bzw. Halothan narkotisierten Tiere geht hervor, daß Methoxyfluran bei den Langzeitversuchen eine wesentlich geringere Beeinträchtigung der Enzyme verursachte als Halothan; die Leberzellverfettung war dagegen wesentlich stärker. Die Verfettung nach Methoxyfluran bei Ratten stimmt mit den Untersuchungen von SIESS (61) an Mäusen überein. Die Tatsache, daß bei Thalamonal eine Aktivitätsbeeinträchtigung der Enzyme nicht sofort, wie bei den anderen Narkotika, sondern erst sechs Stunden nach der Narkose zum Ausdruck kommt, kann man als depressorischen Effekt des Fentanyl auf das Atemzentrum deuten (SCHELLENBERGER et al., 55), der während der Narkose durch das reichliche Sauerstoffangebot kompensiert wird. Nicht zu erklären ist bei Thalamonal wie auch bei Äther die erst nach sechs Wochen besonders deutlich werdende Leberzellverfettung, die als Hinweis auf eine

späte Stoffwechselstörung angesehen werden muß.

Die Ergebnisse der enzymhistochemischen Untersuchungen sprechen dafür, daß die durch die verschiedenen Narkosemittel hervorgerufenen Enzymbeeinträchtigungen reversibel sind. Die Enzymausfälle nach Thiopental waren nach sechs Tagen schon deutlich geringer als sofort nach der letzten Narkose. Damit im Einklang stehen Leberfunktionsprüfungen von PICHLMAYR et al.(51), die bei Kaninchen nach einer Thiopental-Narkose eine Erhöhung der Bromsulphaleinretention, innerhalb einer Woche nach der Narkose aber eine Normalisierung derselben beobachteten. Für eine rasche Reversibilität der Enzymdepression durch Thalamonal sprechen die normalen Befunde nach sechs Tagen. Äther zeigte ohnehin nur seltene geringfügige Enzymbeeinträchtigungen. Bei Methoxyfluran waren nach sechs Wochen noch Enzymausfälle zu beobachten; erst nach vier Monaten zeigte sich hier wieder ein normales Aktivitätsverhalten. Im Gegensatz dazu war bei Halothan schon nach vier Wochen eine völlige Normalisierung der untersuchten Enzyme zu sehen.

Vielleicht können die Befunde zweier Fälle von Leberkomplikationen (S.11, Fall 25 u.30), bei denen nach anfangs starker Schädigung der Leberzellen in Kontrollbiopsien nach zwei bzw. sechs Monaten eine Besserung bzw. völlige Normalisierung des histologischen Bildes aufgetreten waren, mit der Reversibilität der Enzymausfälle in Zusammenhang gebracht werden.

Die im Anschluß an Narkosen mit den halogenierten Narkosemitteln Halothan und Methoxyfluran besonders deutlich aufgetretenen Enzymdepressionen können durch die Annahme erklärt werden, daß diese Inhalationsnarkotika nicht, wie von DUNCAN und RAVENTOS (17, 18) für Halothan behauptet wurde, unverändert und vollständig durch die Atmung ausgeschieden werden, sondern zu einem geringen Teil im Organismus eine Dehalogenierung erfahren. Dafür sprechen die Untersuchungsergebnisse von VAN DYKE und JENKOWETH (19). Die Autoren fanden bei Ratten nach Applikation von mit ^{14}C und ^{36}Cl markiertem Methoxyfluran und mit ^{36}Cl markiertem Halothan im Harn der Versuchstiere ^{36}Cl und in der Expirationsluft $^{14}\text{CO}_2$. In Untersuchungen an Leberschnitten stellten sie fest, daß die Dehalogenierung z.T. enzymatisch bedingt ist. Die Vermutung, daß Halothan im Organismus dehalogeniert wird, bestärken auch die Untersuchungen von STIER (64), in denen im Harn von mit Halothan narkotisierten Ratten Bromionen nachgewiesen wurden. Die Bromausscheidung liegt

sich über drei Wochen verfolgen. In den ersten drei Tagen entsprach die von den Ratten ausgeschiedene Menge etwa 0,5 % der verabreichten Dosis.

Wenn nun Halothan tatsächlich zu einem geringen Teil im Organismus dehalogeniert wird, so liegt die Vermutung nahe, daß neben anderen Umwandlungsprodukten Fluoracetat entsteht, zumal bekannt ist, daß unter Lichteinwirkung eine Dekomposition des Halothans in Phosgen und Halogensäuren erfolgt (BARTH und MEYER, 3). Fluoracetat wird in den Mitochondrien in das Monofluorderivat einer Tricarbonsäure überführt, welches die Aconitase und damit die Oxydation der Zitronensäure kompetitiv hemmt. Bei Tieren, die mit Fluoracetat vergiftet worden sind, findet man eine starke Anhäufung von Zitrat in verschiedenen Organen (LEUTHARDT, 39). Entsteht nun im Organismus durch den Abbau von Halothan Fluoracetat, was allerdings nicht bewiesen ist, so würde mit der Hemmung der Aconitase eine der ersten Reaktionen innerhalb des Zitronensäurezyklus und damit ein wesentlicher vorbereitender Schritt für die Energiegewinnung gestört werden. GÜRTNER et al.(31) halten es zudem für möglich, daß Halothan aufgrund seiner hohen Lipoidlöslichkeit zu einer Mitochondrienmembranschädigung führt, die ihrerseits eine Beeinträchtigung der Enzyme der Atmungskette und des Zitronensäurezyklus nach sich ziehen würde.

Wenn nun zu dieser verminderten Energiegewinnung der Leberzelle noch eine Beeinträchtigung des Galletransportes durch die verminderte ATPase-Aktivität in den Gallekapillaren hinzukommt, wie sie besonders nach Thiopental beobachtet wurde, dann könnte der mehrfach nach Halothan- oder genauer nach Thiopental-Halothan-Narkosen aufgetretene bilirubinostatische Ikterus in der Störung der Enzyme seine Erklärung finden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 34 in der Weltliteratur veröffentlichte Fälle von Leberschäden berichtet, die im Anschluß an Halothan-Narkosen auftraten. Von den 34 Patienten kamen 15 ad exitum. Fast jedesmal wurde zur Einleitung der Narkosen ein Barbiturat, meistens Thiopental, gegeben. In über der Hälfte der Fälle traten die Komplikationen von seiten der Leber erst nach wiederholten Narkosen auf. Krankengut und operative Eingriffe waren sehr unterschiedlich, doch zeigten fast alle Fälle in der postoperativen Phase die gleichen Symptome wie Nausea, Erbrechen, Fieber, Lethargie, Gelbsucht mit stark erhöhten Bilirubin-Werten und einer Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. Die aufgetretenen Leberschädigungen können zwar nicht mit Sicherheit ausschließlich auf das Narkosemittel zurückgeführt werden, die Ähnlichkeit der postoperativen Verläufe und der Befunde der Biopsien und Autopsien mit ihren zentrilobulären Leberzellnekrosen machen eine Mitbeteiligung des Halothans jedoch sehr wahrscheinlich, zumal eine chemische Verwandtschaft dieses halogenierten Kohlenwasserstoffes zu Chloroform besteht.

Um im Tierexperiment zu prüfen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Halothan und Leberschaden besteht, wurden Ratten wiederholt einer Belastung durch dieses Narkotikum ausgesetzt und zur Untersuchung der Leber sofort, Stunden, Tage und Wochen nach der letzten Narkose getötet. Die Lebern der Versuchstiere wurden zusammen mit den Lebern unbehandelter Kontrolltiere pathologisch-anatomisch, histochemisch auf Fett und Glykogen sowie enzymhistochemisch auf Topik und Aktivität verschiedener Oxydoreduktasen und Hydrolasen untersucht. Neben den Experimenten mit Halothan wurden mit der gleichen Versuchsanordnung und den gleichen morphologischen Untersuchungsmethoden Thiopental, die Kombination Thiopental und Halothan, Methoxyfluran, Äther und Thalamonal überprüft.

Bei den Vorversuchen wurden einzelne Todesfälle infolge Atem- und Kreislaufinsuffizienz wegen Überdosierung der Narkotika beobachtet. Nach Verabreichung optimaler narkotischer Dosen war das klinische Verhalten der Versuchstiere unauffällig. Die morphologischen Untersuchungen ergaben dagegen besonders nach kombinierten Thiopental-Halothan-Narkosen Leberzellnekrosen, starke Verfettung und Glykogenverarmung. Die enzymhistotopischen Befunde zeigten bei Halothan

und Methoxyfluran teilweise eine deutliche Störung folgender Oxydoreduktasen: Lactatdehydrogenase (LDH), Malatdehydrogenase (MDH), Isocitronensäuredehydrogenase (ICDH), Succinodehydrogenase (SDH), Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-P), Glutaminsäuredehydrogenase (GldH), Cytochromoxydase (Cyt.ox) sowie der DPN- und TPN-Diaphorasen (DPND, TPND). Bei Halothan waren besonders die Enzyme aus dem Zitronensäurezyklus (ICDH, SDH, MDH) beeinträchtigt. Thiopental bewirkte allgemein etwas geringere Ausfälle der Oxydoreduktasen als die halogenierten Inhalationsnarkotika, jedoch eine deutlichere Beeinträchtigung der ATPase in den Gallenkapillaren. Die mit Äther narkotisierten Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren ein nahezu normales Enzymverhalten. Bei Thalamonal trat erst nach neun Stunden eine Verminderung einiger Oxydoreduktasen (LDH, GldH), besonders innerhalb der Atemkette (DPND, TPND, Cyt.ox), auf. Diese späte Enzymbeeinträchtigung wird als atemdepressorischer Effekt des im Thalamonal enthaltenen Fentanyls gedeutet.

Die Störung der Enzyme scheint bei allen verwendeten Narkosesubstanzen reversibel zu sein, da sich die Befunde innerhalb von 6 Tagen (bei Thalamonal) bis spätestens 4 Monaten (bei Methoxyfluran) weitgehend normalisierten.

Es wird diskutiert, daß die nach Halothan besonders deutlich aufgetretenen Enzymausfälle vielleicht auf eine Dehalogenierung dieses Narkotikums im Organismus zurückzuführen sind. Die Abbauprodukte des Halothans hemmen wahrscheinlich neben den untersuchten Enzymen auch die Aconitase. Dadurch wird der Zitronensäurezyklus blockiert und die Energiegewinnung in der Leberzelle gestört. Wenn zudem der Bilirubintransport durch Ausfall der ATPase in den Gallenkapillaren (besonders nach Thiopental) beeinträchtigt wird, so kann das als ein weiterer Kausalfaktor für die Pathogenese der veröffentlichten Leberkomplikationen nach chirurgischen Eingriffen, die unter Thiopental-Halothan-Narkosen durchgeführt wurden, gedeutet werden.

Tab. 9

ZUSAMMENSTELLUNG DER ZWISCHENFÄLLE

NACH HALOTHAN - NARKOSEN

Nr.	Literatur- angabe	Patient Alter und Geschlecht	Anamnese und Befund	Operation	Blut- trans- fusion	Anästhesie	
						Prämedikation und Einleitung (mg)	Narkosegas (Flow in Ltr./Min.)
1.	BURNAP 1958 (11)	48 ♂	Schwere Aortenstenose, re und li Herzscheiden, Leberschaden nicht fest- gestellt- jedoch möglich	Aortenklappenplastik	?	100 Pentobarbital 6 Morphin	N ₂ O/O ₂ , Hal- 2Std. Cyclo- propan
2.	BURNAP 1958 (11)	46 ♂	Wiederholt Sinusitis, keine Lebererkrankung	Radikale Sinusotomie	-	?	O ₂ , Halothan
3.	VIRTUE 1958 (71)	39 ♀	Viermal Schmerzen im re. unteren Quadranten, einmal mit Ikterus. Bei Aufnahme kein Ik- terus, RR 108/60	Cholecystektomie Op-Befund: Fibroti- sche Gallenblase, viele kleine Steine	-	0,4 Scopolamin 10 Morphin 250 Thiopental 40 Succinylcholin	N ₂ O/O ₂ (1/2) Halothan
4.	BARTON 1959 (4)	21 ♂	?	1.Operation: Prostatektomie 2.Operation: Wegen Ikterus Laparotomie	? ?	? ?	Halothan Halothan
5.	BARTON 1959 (4)	11 ?	?	Operation wegen Patellafraktur	?	?	Halothan
6.	VOURC'H 1960 (72)	35 ♂	?	Operation einer Inguinalhernie	-	10 Morphin 0,35 Scopolamin 700 Penthiobarbital 50 Pethidin 60 Gallamin bei Op-Beginn: 100 Penthiobarbital 20 Pethidin 0,25 Atropin	N ₂ O/O ₂ (5) Halothan
7.	TEMPLE 1962 (66)	44 ♂	Patient trinkt 2 bis 3 Flaschen Bier täglich. Seit 1946 Dermatitis am Bein. Seit 3 Jahren am Bein Ulcera mit Aus- fluß. Seit 4 Jahren Cyste am Hals	1.Operation: Hauttransplantation 2.Operation: Thyreoidektomie	- 1	? 100 Secobarbital 0,6 Atropin 500 Thiopental 100 Succinylcholin	N ₂ O/O ₂ (2) Halothan N ₂ O/O ₂ (2) Halothan

Halothan Konzentration Zeit (Std.)		Intervall	Postoperativ gegebene Medikamente (mg)	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
?	1.00	-	?	Zunehmend Leberversagen, Anurie, Serumbilirubin 44,8 mg% 6.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Zentrilobuläre Nekrose der Leber, schwere chronische passive Stauung. Niere: Leichte Nephrose, Hb-casts
?	?	-	?	Bis 10.Woche o.B. 10.Woche: Müdigkeit, Leber ist höckerig und vergrößert	Biopsie nach 10 Wochen: Postnekrotische Cirrhose
?	4.00	-	Penicillin Tetracyclin Erythromycin Streptomycin	Bis 5.Tag o.B. 6.Tag: 40°, 12950 Leuko,Urin o.B. 9.Tag: Hohe Temperatur, kon- junktivale Hämorrhagie 11.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Leber: Schwere Nekrose akute gelbe Leberatrophie Pankreas: Fast ganz nekrotisch, akute Pankreatitis
?	?	3 Wochen	?	Schwere Gelbsucht, die 6 Wochen nach der 1.Operation aufhört	Laparatomiebefund: Keine Ver- sperrung der Gallenwege
?	?		?		
?	?	-	?	Nach 1 Woche tritt Ikterus auf	-
1,5-2% 4,0%	0.50 0.10	-	Penicillin Vit.K Adrenoxyl 2x 2500 ml Glucose Leberextrakt Vitamine	Sofort: 40° Puls 96 1.Tag: 38,2°, Puls 116, Haut wird gelb, nur 700 ml Harn, Erbrechen, abdominale Spannung 2.Tag: 38,2°, Puls 116, 5,9 Mill Erythr., 37000 Leuko, 110% Hb, 192 mg% Harnstoff im Blut 3.Tag: Puls 126, 500 ml Urin, 160 mg% Albumine, 600 mg% Harnstoff, Myalgien, sehr starker Ikterus 4.Tag: 39,2°, Puls 136, 288 mg% Blutharnstoff, 105 mg% Blut- zucker, 3 mg% Bilirubin, 440 ml Urin, 700 mg% Harnstoff, 24Std.-Harnstoff: 3,08 g Abends: <u>Exitus</u>	Autopsie: Leber: Sehr starke akute Hepatitis mit kugelige Verformung bei fettiger Ent- artung aller Zellen. Entzünd- liche Phänomene extrem gering. Fettnachweis bei allen Zellen positiv. Typisches Bild einer heftigen Hepatitis toxischen Ursprungs. Niere: Totale Nekrose des Nieren- parenchyms, tubulär wie glo- merulär
2,5% 2,0% 1,5%	0.10 0.10 0.10	20 Tage	?	1.Tag: Unauffällig. Thyreoidea- Test mit 300 Mikrocurie P 32 zeigt re vermehrte Speicherung 2.Woche: Galle und Leukozyten im Urin	Autopsie: Leber: 1830g, weich, kittähnlich, Lappchenzeichnung verschwunden, mikroskop. Auf- lösung aller Zellen.
<1,0%	3.00		75 Meperidin- hydrochlorid 0,5 Levallorphan 2x 500 000 E Penicillin (→ Allergie)	Sofort: 2 bis 3 Min. Cyanose 1.Tag: Viernial Erbrechen 2.Tag: Erbrechen, Schwitzen, 38,4°, Puls 96, Anurie, Ikterus Erneuter Test des bei der Op. gegebenen Blutes ist negativ 3.Tag: Leber- und Nierenversagen wird stärker, 40,6°, <u>Exitus</u>	Pankreas: Nekrose, aber nicht so stark. Niere: re 150g, li 275g ausgedehnte Nekrosen der Glo- merula und stärker noch des Tu- bulusepithels, die proximalen Tubuli völlig aufgelöst. Zentrales Nebennieren-Myelolipo- Lunge: Akute Stauung und intra- alveoläre Blutungen. Herz: Ent- zündl.Reaktion des Myokards

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkosegas
8.	BUNKER 1963 (10)	16 ♀	Normale Anamnese. Fall in Glasscheibe, tiefe Wunde am Hand- gelenk	Wundversorgung	?	Thiopental	O ₂ , Halothan
9.	BUNKER 1963 (10)	67 ♂	Vor einigen Jahren Al- koholismus. Rektale Polypen, Prosta- aa vergrößert, Brust emphysematös. Ulcus duodeni	1.Operation: Wegen Ulcusperforation 2.Operation: Magenresektion Op-Befund: Normale Leber	? mehrere	Brevital Succinylcholin Thiopental succinylcholin	N ₂ O/O ₂ , Halothan N ₂ O/O ₂ , Halothan
10.	TORNETTA 1963 (67)	68 ♀	Unauffällig bis auf Brusttumor	1.Operation: Tumorexzision 2.Operation: Hauttransplantation 3.Operation: Wegen Ikterus Laparotomie Op-Befund: Kleine Leber, normale G.Blase	1 ? ?	75 Meperidin- hydrochlorid 0,4 Atropin 300 Thiopental 2% 50 Succinylcholin 75 Meperidin- hydrochlorid 0,4 Atropin 300 Thiopental 50 Succinylcholin 0,4 Atropin 300 Thiopental 40 Succinylcholin	N ₂ O/O ₂ (2/2), Halothan N ₂ O/O ₂ (2/2), Halothan Cyclopropan, O ₂
11.	TORNETTA 1963 (67)	62 ♀	Fettunverträglichkeit, Schmerzen im Abdomen seit Jahren, Gallen- steine	Cholecystektomie und Exploration des Gal- lenganges. Op-Befund: Normale Leber	?	50 Meperidin 0,4 Atropin 200 Thiamylal 2,5% 40 Succinylcholin 300 Succinylcholin tropfenweise	N ₂ O/O ₂ (6/6), Halothan
12.	BRODY 1963 (8)	70 ♀	Fettunverträglichkeit, Übelkeit, Hypertension. 170/80, schwacher Dia- betes, chron.Cholecy- stitis, keine Gallen- steine	Cholecystektomie	-	75 Meperidin 0,4 Atropin 200 Thiamylal 6 Tubocurarin	N ₂ O/O ₂ (3/3), Halothan

Halothan	Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
	4.40	?	Bis 6.Tag o.B. 6.Tag: 37,8°, Puls 100 8.Tag: 40,2°, Puls 160 3610 Leuko 8450 9.Tag: 40,2°, 3610 Leuko 11.Tag: 21800 Leuko, neutrophile Leukozytose mit Li-Verschiebung Anurie, Blutungsneigung 12.Tag: Starkes Nasenbluten, cerebrale Symptome (Apathie, Schreien) 14.Tag: <u>Exitus</u>	Leber: ZU 4/5 nekrotisch, nekrotische Zellen sind hyalin, mit Vakuolen. Anhäufung von grünbraunen Kristallen. Pfortadergänge mit Lymphocyten-infiltraten Niere: Degenerative Veränderungen, bes. der gewundenen Teile der Sammelkanälchen Herz: Fokale Myokarditis Milz: Akute Hyperämie
?	1.25	10.Tag: Blut-transfusion	Progressive Besserung 10.Tag: Hämatemesis, Meläna	Autopsie: Leber: Starke akute Nekrose, keine Anzeichen für eine frühere Cirrhose oder interstitielle Hepatitis.
?	4.45	?	Bis 4.Tag normal 4.Tag: 38,5° 5.Tag: 39,5° 6.Tag: 40,2°, Puls 108, Ikterus, Serum-Bil.erhöht, renale Ausscheidung vermindert. 9.Tag: Serum-Bil. 10 mg%, Anurie, <u>Exitus</u>	Niere: Degenerative Veränderungen der gewundenen Sammelkanälchen, Nekrose des Epithels der Tubuli contorti. Herz: Koronarsklerose mit 2-3 Wochen zurückliegendem Infarkt. Lunge: Bilaterale Bronchopneumonie
-0,5%	1.15	?		Autopsie: Leber: Klein und geschrumpft, 800g, blaßgrau, kein Gallengangsverschluß, starke Nekrose, bes. zentrilobulär, Diffuses leicht entzündliches Infiltrat mit Lymphocyten und Eosinophilen ist zu erkennen, "toxische Lebernekrose"
-0,5%	0.30	9 Tage Tetracyclin, 4 Tage alle 4Std. Prochlorperazin Isopropamid	Bis 2.Tag normal 2.Tag: 38,3°, Erbrechen 6.Tag: Entlassung 13.Tag: Ikterus, Schmerzen im Abdomen, Gallensteinverdacht	
	-	26 Tage	Ikterus wird stärker 17.Tag (n.d.s.Op.): <u>Exitus</u>	
,5%	?	2x 25 Meperidin 500 Glutethimid Tetracyclin Novobiocin	1. Woche: Leichtes Fieber, Übelkeit, Lethargie 9.Tag: Entlassung 13.Tag: 39,3°, Ikterus, erneute Einweisung. Fieber geht auf Antibiotika hin zurück. Ikterus wird stärker, Anurie, Koma 28.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Leber: 630g, kein Gallengangsverschluß, runzelig, rotbraun mit gelber Tüpfelung, ausgedehnte diffuse Zellzerstörung, bes. zentrilobulär, leichte Proliferation und Lymphocyteninfiltrate in den Gallengängen. Todesursache: Lebernekrose und toxische Nephrose
-0,8%	2.50	17.Tag: Blut-transfusion	kein Fieber 7.Tag: Entlassung, 12.Tag: Ikterus 17.Tag: Im Koma wieder eingeliefert, Hypotension, Oligurie 20.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Leber: 600g, massive Nekrose, typische akute gelbe Leberatrophie, mikroskop. starke zentrilab. und intermediäre Nekrosen. Außerdem: Multiple Blutungen, akutes Magenulcus

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkosegas
13.	BRODY 1963 (8)	74 ♀	Seit 30 Jahren Attacken im re unteren Quadranten mit hellem Stuhl und dunklem Urin, keine Gallensteine, Lebertests o.B.	Cholecystektomie, Gallengangsexploration, Leberbiopsie	-	75 Pentobarbital 0,4 Atropin 130 Thiamylal 2% 200 Gallamin	N ₂ O/O ₂ (1/1 bis 2/ Halothan
14.	BRODY 1963 (8)	63 ♂	Vor 5 Monaten Beseitigung eines grauen Stars in Lokalanästhesie	1.Operation: Netzhautablösung	?	Thiopental Succinylcholin	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Bulbusverkürzung	-	340 Thiamylal	N ₂ O/O ₂ (3/ Halothan
				3.Operation: Bulbusverkürzung mit Silikon-Naht	-	300 Thiamylal	N ₂ O/O ₂ , Halothan
15.	BRODY 1963 (8)	51 ♀	Seit 2 Monaten schmerzhafter Knoten in der Brust. Seit 2 Jahren Fettunverträglichkeit	1.Operation: Knotenentfernung aus der Mamma	?	Thiamylal 2%	N ₂ O/O ₂ (4/ Halothan
				2.Operation: Cholecystektomie Op-Befund: Cholelithiasis	-	400 Thiamylal 2% 160 Gallamin	N ₂ O/O ₂ (4/ Halothan
16.	LINDENBAUM 1963 (40)	52 ♀	Als Kind Poliomyelitis	1.Operation: Arthrodese des Sprunggelenks	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Sesamoidektomie, Gelenkfusionen	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				3.Operation: Arthrodese	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan

	Halothan		Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiefunde
Halothan	0,4-1,0%	3.00				
4-6)				Antibiotika	Bis zum 8.Tag normal 9.Tag: 39,5°, Staphylokokken von der T-Tube-Drainage isoliert. Bis 16.Tag Fieber 16.Tag: Temperatur normal 27.Tag: Bilirubin 32,4 mg% 41.Tag: Bilir. 52 mg%, Koma 43.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Leber: (80g, massive Nekrose, mikroskop. kein lebensfähiges Gewebe, große Felder mit Coagulationsnekrose mit "ghost"-Zellen, zentrilobuläre und intermediäre Nekrose, keine Endophlebitis
	?	2.40			Normal. Vor der 2.Op: Normale Laborbefunde, leichter Diabetes	Autopsie: Leber sehr klein, postnekrotische Cirrhose, Felder mit frischer Nekrose, Cholestase in erweiterten intralobulären Canaliculi
3)	1,2-0,8%	2.30	4 Wochen		Normal. Vor der 3.Op: Normale Laborbefunde	
	0,8-1,0%	2.45	6 Wochen		Bis 3.Tag normal 3.Tag: Müdigkeit 6.Tag: Entlassung, kurz darauf Nausea und Ikterus 16.Tag: <u>Exitus</u> wegen Leberversagens	
2)	0,6-1,0%	1.30			2.Tag: 38,2°, Schmerzen im rechten unteren Quadranten, Nausea, 15500 Leuko, akute Cholecystitis	
0-0,5%	max. 1,0%	3.30	4 Tage	Penicillin	Bis 5.Tag normal 5.Tag: 38,9°, Urticaria, 5.-10.Tag: Urticaria verschwindet nach Penicillingabe, Temp. 40° 11.Tag: Skleraler Ikterus, 17000 Leuko, Bilirubin 3,8 mg%, alk. Phosphatase 16 KAE, Transaminasen 1160 E 20.Tag: Bilirubin 13,3 mg%, Lethargie, Anorexie, keine Hämolysse, schwerkrank 35.Tag: Leber normal, Entlassung	
	?	?			3 Tage 37,8°, dann normal 10.Tag: Schüttelfrost, Übelkeit 10.-13.Tag: 38,7-38,9-39,4°, Myalgie und Schwäche 14.Tag: Temperatur normal	
0,5%	?	?	6 Wochen		8 Std.: 38,9°, Übelkeit, Schwäche, Myalgie 1.Tag: 40°, 3.Tag: Temp. sinkt 4.Tag: Ikterus, Bilirubin 10,4 mg% alk. Phosphatase 24 KAE 2.Woche: Ikterus wird stärker 3.Woche: Bilirubin 30,8 mg% 3.Monat: Ikterus verschwindet 8.Monat: normale Leberbefunde	
0-0,8%	?	?	?		8 Std.: 38° Unwohlsein 1.Tag: 39,5°, 3800 Leuko 6.Tag: Urin dunkel, 6750 Leuko, Bilirubin 1,2 mg%, SGOT 597 E, alk. Phosphatase 31 KAE 30.Tag: Wohlbefinden 3.Monat: o.B.	

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkosegas
17.	LINDENBAUM 1963 (40)	50 ♀	Blutende Colopolypen, 11900 Leuko	1.Operation: Exzision von Polypen	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Ha Cyclopropa
				2.Operation: Probelaaparotomie, Op-Befund: Keine Peritonitis	1	Barbiturat	Cyclopropa
				3.Operation: Wegen Narbenhernie	-	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
18.	LINDENBAUM 1963 (40)	62 ♀	Vulvaläsion, RR 190/100	1.Operation: Vulvektomie, Op-Be- fund: Vulvacarzinom	5	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Teilhautplastik	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				3.Operation: Exzision einer Geschwulst aus der li Niere	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
19.	LINDENBAUM 1963 (40)	60 ♀	Ulcerierte Vulvaläsion, alk.Phosphatase 9 KAE, inaktive Tuberkulose, Cholecystographie zeigt Gallensteine bei norma- len Gallengängen	Radikale Vulvektomie	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ ,
20.	LINDENBAUM 1963 (40)	59 ♂	Diverticulitis, Magenulcus, rektal fühlbares Ge- schwür	1.Operation: Cystoskopie, rektale Biopsie	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Laparoto- mie, partielle Ga- strektomie wegen Ulcerdurchbruchs	1	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				3.Operation: Sigmoid-Colob-Ekto- mie, Caecumektomie wegen Diverticulitis	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan

	Halothan	Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
Halothan	?	?	Metaraminol Bitartrat (Aramine)	1.Tag: 38° 3.Tag: 41,4°, Schüttelfrost, RR 60/0, Erythem, 1750 Leuko	
4	-	-	3 Tage	Hydrocortison Tetracyclin	2 Wochen Schwäche 18.Tag: Symptombfrei, Leuko normal 25.Tag: Skleraler Ikterus, alk. Phosphatase 57 KAE, Bil. 5,8mg%
	?	?	1 Jahr		43.Tag: Bil. 0,4 mg%, Alk. Phosphatase 25 KAE, Wohlbefinden
				Einige Std. 39,7° 5.-8.Tag: 37,8-38,4° 8.Tag: Urin dunkel 10.Tag: Bil. 1,6 mg% 12.Tag: Bil. 4,2 mg%, alk. Phosphatase 54 KAE, SGOT 800 E, Transaminase 1000 E 1 Monat: Bil. 1,7 mg% nach 5 Monaten Leberbefunde normal	
	?	9.00	20 Tage	1.-4.Tag: 38,4°, Erbrechen, Lethargie	
5-0,5%			47 Tage	Bis 3. Woche Erbrechen, Lethargie 3.Tag: 39,8° 5.Tag: Ikterus 7.Tag: fieberfrei, Bil. 4,0 mg%, 11550 Leuko 4. Woche: Symptombfrei	
	?	1.20		1.-5.Tag: Erbrechen, 38,9-39,5°, keine Leberschwellung, kein Ikterus, SGOT 340 E, alk. Phosphatase 14 KAE 18.Tag: Befunde normal	
0-0,5%	?	10.00	Streptomycin, Isoniazid wegen zurückliegender Tuberkulose	2.Tag: 37,9° 12.Tag: Urticaria 19.Tag: Schmerzen im re oberen Quadranten, Übelkeit, Brechreiz 21.Tag: Leber 5 Querfinger unter Costalrand, SGOT 310 E 23.Tag: Milzvergrößerung 25.Tag: Leber nicht mehr empfindl. 46.Tag: Leber noch vergrößert, SGOT 440 E	
0-0,5%	?	?	6 Tage	Normal, fieberfrei 6.Tag: Peritonitis, abdominale Schmerzen	
	?	?	26 Tage	1.Tag: 37,8° 2.Tag: Vorübergehende Thrombophlebitis	
4-0,8%				Sofort Fieber 1.Tag: 38,8° 2.Tag: Fieber verschwindet, Ikterus 1.-3. Woche: Anomale Leberfunktion SGOT 800 E, SGPT 1500 E, alk. Phosphatase 42 KAE, Bil. 20,8mg% Nach 28 Tagen: Bil. 3,0 mg% Nach 2 Monaten: Symptombfrei	

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkoseg.
21.	LINDENBAUM 1963 (40)	72 ♀	Brustgeschwür alk.Phosphatase 9 KAE	1.Operation: Biopsie des Mammageschwüres Op-Befund: Adenoca.	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Mastektomie	-	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				3.Operation: Prob laparotomie wegen Verdachts auf mechanischen Ikterus Op-Befund : o.B. Cholecystektomie	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
22.	LINDENBAUM 1963 (40)	16 ♂	Knieverletzung	1.Operation: Wundversorgung	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Arthrotomie	?	Barbiturat	
23.	LINDENBAUM 1963 (40)	34 ♂	Übelkeit, Schmerzen im Abdomen, Appendizitis, 11850 Leukozyten	Appendektomie	?	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
24.	LINDENBAUM 1963 (40)	49 ♂	Plötzlich starke Schmer- zen im Abdomen. Seit 5 Jahren epigastrische Beschwerden. Alkoholiker	1.Operation: Plikation eines per- forierten Ulcus duodeni Op-Befund: Leber o.B.	-	Barbiturat	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Elektive Gastrektomie, Vagotomie	?	Barbiturat	

Halothan	Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
? ?			38,4°	
? ?	3 Tage		Fieber bis 39,9° 12.Tag: Leber vergrößert (2 Finger) 13.Tag: SGOT 1600 E, alk.Phosphatase 35 KAE, Bil.2,4 mg%, Ikterus 17.Tag: SGOT 2800 E 19.Tag: Bil.11,8 mg%	
? ?	20 Tage		38,0°, Bil.4,0 mg%, Besserung	Leberbiopsie: Kleine Leber mit unregelmäßig ausgedehnter Nekrosegebieten, bes. in den Zentralzonen
? ?			38,4°-39,0°	
? ?	6 Tage		38,4°-39,0° 5.Tag: 40,7°, Anorexie, Lethargie, Leber druckempfindlich, Milz vergrößert, Bil.1,0 mg%, alk. Phosphatase 34 KAE, SGOT 540 E 9.Tag: Fieberfrei 50.Tag: Normale Leberfunktion	
? ?	-		14 Std.: 38,8° bis 4.Tag Fieber, 2800 Leuko 6.Tag: Entlassung 12.Tag: Ikterus, Leber und Milz vergrößert 39,0°, 4300 Leuko, Bil.8,2 mg%, SGOT 1730 E, alk. Phosphatase 33 KAE, SGPT 1270 E 15.Tag: Temperatur sinkt, nach 3 Monaten verschwindet Ikterus 16.Woche: Normale Leberbefunde	
? ?			1.Tag: 39,0° 3.Tag: 39,2° 4.Tag: Urin dunkel, mit Spuren von Galle, Bromsulfaleinretention 35% in 30 Min. 7.Tag: Temperatur normal 12.Tag: Entlassung	Autopsie: Leber: 1050g, Gebiete einer Einschnelzung, starker Blutungen und Nekrosen mit Obliteration des parenchymatösen Gewebes zu erkennen. Mikroskop. beinahe vollständige Verlust des normalen Aufbaues mit starker Nekrose und Kollaterale Leberplatten. In den Pfortadergebieten sind Ansammlungen von akut und chronisch entzündl.Zellen zu sehen. Starke Gallengangsproliferation, mäßige Zunahme im Pfortaderbindegewebe, fettige Veränderungen in einigen Leberzellen, beträchtliche Cholestase
- -	?	7.Tag: Hydrocortison, Neomycin, Vit K,Antibiotika 8.Tag: Bluttransfusion, Nor-Epinphrin	1.Tag: 38,1° 2.Tag: Lethargie, skleraler Ikterus 3.Tag: Bil.18,2 mg%, SGOT 720 E, alk.Phosphatase 15 KAE 7.Tag: Koma 8.Tag: Koma, Lungenentzündung, Magenblutungen, Hypotension, Oligurie 11.Tag: Exitus im Schock	

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkose
25.	HEIDENBERG 1963 (32)	57 ♂	Nie ernstlich krank. Vor 4 Monaten Bruchnaht unter Spinalanästhesie mit Tetracain (Pontocain) Postoperativ: o.B. Krampfadern	1.Operation: Wegen Femoralisher- nie 2.Operation: Abbinden eines Krampfadernknotens	- -	100 Quinalbarbital- Natrium 0,4 Scopolamin 200 Thiopental 0,2 Atropin 120 Thiopental 120 Succinylcholin	N ₂ O/O ₂ Halotha N ₂ O/O ₂ Halotha
26.	CHAMBERLAIN 1963 (14)	55 ♀ †	Noch keine Operation, keine Gelbsucht. Cervixpolypen Hypertonus 190/110	1.Operation: Curetta- ge, Polypentfernung Op-Befund: Adenoca. 2.Operation: Totale Hysterektom- ie, bilaterale Salpingo-Oophor- Ektomie	? ?	100 Pethidine 0,4 Hyoscine 80 Methohexitone 80 Suxamethonium 100 Pethidine 0,4 Hyoscine 80 Methohexitone 80 Suxamethonium	N ₂ O/O ₂ , Halotha N ₂ O/O ₂ , Halotha
27.	CHAMBERLAIN 1963 (14)	47 ♀ †	Menorrhagie	1.Operation: Curettag 2.Operation: Hysterektomie	? ?	Pethidine, Hyoscine Promethacine 70 Methohexitone 60 Gallamine- triethiodide Pethidine, Hyoscine Promethacine 60 Methohexitone 25 Tubocurarine 0,6 Atropin 0,25 Neostigmin	N ₂ O/O ₂ , Halotha N ₂ O/O ₂ , Halotha

as	Halothan		Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
2/2)	0,5-1,0%	2.00	3 Tage			
Halothan	0,8-1,2%	2.45		Tertacyclin, wird wegen des Fiebers am 6.Tag abgesetzt. Chloramphenicol, wird abgesetzt. Diphenhydramin Procain-Penicillin wird am 24.Tag abgesetzt Antikoagulantien mit Heparin	Bis 5.Tag normal 6.Tag: 40,5°, Schüttelfrost (keine Wundinfektion), erythematöse Hauteruption nach der 2.Chloramphenicol-Gabe Bis 18.Tag: max.40,0°, Appetitlosigkeit, Übelkeit 12.Tag: Leichter Skleraler Ikterus Leberspitze hart und empfindlich Palmarerythem, Rasselgeräusche der Lungenbasis, RÖ. Exsudative Pleuritis ohne Lungeninfiltration, Sputum: Streptokokken 18.Tag: Fieberfrei 24.Tag: Ausschlag, progressive Besserung 34.Tag: Lungenembolie (gute Reaktion auf Antikoagulantien). Kein Rückfall	Biopsie der Leber am 21.Tag: Beträchtliche Fettinfiltration stark entzündliche Reaktion und die Pfortadergänge. Beträchtliche Nekrose. Kollaps des Leberparenchyms ohne Beeinträchtigung der Gallengänge oder der venösen Gefäße in der Leber. Biopsie am 60.Tag: Die Probe scheint beträchtliche Besserung zu zeigen, jedoch Zeichen einer Fibrose, die den Beginn einer postnekrotischen Cirrhose darstellen dürften.
-0,5%	?	0.15	7 Tage			
-0,5%	?	1.30		Sulphadimidine	Gute Genesung, jedoch dauernde Harnwegsinfektionen durch Escherichia coli. Infektion geht nach 5 Tagen zurück. 10.Tag: 38,9° 11.Tag: Ikterus. Keine Schmerzen, Leber nicht vergrößert, Urin dunkel, Stuhl hell, SGOT 555 E, SGPT 463 E, Thymol-Trübung 3 E, alk.Phosphatase 18 E. 17.Tag: Bil. 21,3 mg%, Prothrombinzeit 51 Sek., SGOT und SGPT beide über 800 E 18.Tag: <u>Exitus</u> im Koma	Autopsie (2 Tage nach Exitus) Totale Leberzellnekrose in allen Teilen der Leber
-0,5%	?	0.20	3 Wochen			
-0,8%	?	2.00		Pethidine Dipipanone Cyclocine	Normale Genesung 5.Tag: Ikterus 7.Tag: Bil. 3 mg%, SGPT 560 E, alk.Phosphatase 13,5 E, Thymol-Trübung 1 E. Patient wird nicht krank 10.Tag: alk.Phosphatase 20,8 E, sonstige Befunde wie 7.Tag 3.Woche: Wohlbefinden, Ikterus hält an	

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkosegas
28.	DAWSON 1963 (15)	58 ♀	Leber bei der Operation makroskopisch normal	1.Operation: Endoskopie	?	jeweils: Thiopental Succinylcholin Atropin Meperidin o.ä.	jeweils: N ₂ O/O ₂ , Halothan, 3-5 Ltr.
				2.Operation: Cholecystektomie	?		
				3.Operation: Wegen Ösophagushernie	?		
				4.Operation: Wegen Nabelhernie	?		
				5.Operation: Pericardiopsie, Brustbiopsie	?		
29.	DEACON 1963 (16)	55 ♀	O.B., 102 kg Seit 6 Monaten postmeno- pausale Blutungen. Knoten in der Vagina tastbar	1.Operation: Untersu- chung. Befund: Me- soderm. Mischtumor	?	250 Thiopentone	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Hysterektomie, Salpingo-Oophor- Ektomie	?	350 Thiopentone 50 Suxamethonium	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				3.Operation: Radiumeinlage	?	250 Thiopentone	O ₂ , Halot
30.	TYGSTROP 1963 (68)	54 ♀	Keine frühere Gelbsucht. Hirntumor	1.Operation: Carotisarteriogra- phie mit 40 ml 45% Hypaque	-	60 Pentobarbital	N ₂ O/O ₂ , (8) Halothan
				2.Operation: Teilweise Entfer- nung eines Glioms	2,8Ltr.	60 Pentobarbital, verschiedene Medi- kamente	N ₂ O/O ₂ (8) Halothan
				3.Operation: Carotisarterio- graphie mit 30 ml 45% Hypaque	-	60 Pentobarbital	N ₂ O/O ₂ (8) Halothan
			Nach 2 Jahren Tumorrezi- div	4.Operation: Carotisarterio- graphie mit 60 ml 60% Urogratin, Hekraniotomie	1,2Ltr.	60 Pentobarbital, verschiedene Medi- kamente	N ₂ O/O ₂ (8) Halothan

	Halothan		Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
Haloth	?	?	6 Tage 23 Tage	u.a. Prochlorperazin		
in.	?	?				
	?	?				
	?	?				
	?	?			2.Tag: Ikterus 4.Tag: Koma 5.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Akute Leberzellnekrose
	?	"kurz"	7 Tage			
	?	2.05		Crystamycin Tetracyclin Polybakterin	3.Tag: 38,7° 8.Tag: 39,1°, Crystamycin 0, 9.Tag: Temperatur normal 13.Tag: Tetracyclin 0, Wundinfektion, Depressionen, Anorexie 19.Tag: Ikterus bei Wohlbefinden 33.Tag: Bil. 12 mg%, SGOT 1000 E 34.Tag: Bil. 16,3 mg% 39.Tag: Bil. 7,8 mg%	
an	?	0.10	42 Tage	Neomycin Prednison Glucose	3.Tag: Ikterus verstärkt Bil. 19,5 mg% 20.Tag: <u>Exitus</u> wegen Blutungen im Intestinaltrakt	Autopsie: Subakute Lebernekrose, Blutungen im Intestinaltrakt
0,5%	4) 1,0-0,5%	1.45	3 Tage 9 Tage	Penicillin Terramycin Salicylate		
0,5%	4) 1,0-0,5%	4.30				
	4) 1,0-0,5%	1.15			5.Tag: 39,5°, Bauchschmerzen, Ikterus, Bil. 20 mg%, SGOT 42 E, SGPT 17,6 E 7.Woche: Gesund	Biopsie 9 Tage nach der 3. Narkose: Stellenweise herdförmige Lebernekrose ohne konstante Lokalisation in den Lobuli
5%	4) 1,5-1,0%	4.30	2 Jahre	Penicillin Streptomycin Salicylate	8 Std. bis 8.Tag: 39° 8.Tag: Diarrhoe, Ikterus, Leber vergrößert, Bil. 14,5 mg%, SGOT 7,4 E	Biopsie 9 Tage nach der 4. Narkose: Wie bei der 1. Biopsie, jedoch stärker ausgeprägt Biopsie 6 Monate nach der 4. Narkose: Normales Lebergewebe

Nr.	Literatur	Patient	Anamnese und Befund	Operation	Blut	Prämedikation	Narkosegas
31.	BENNIKE 1964 (6)	67 ♂	Früher gesund. Abdominale Symptome, leichte Gallenstase, Bil. 1,1 mg%, Hämaturie Vor 4 Jahren Anzeichen einer hepatischen Dys- funktion. Stein ?	1.Operation: Cystoskopie. Befund: Prostatahypertrophie	-	60 Pentobarbital	N ₂ O/O ₂ (8/4), Halothan
				2.Operation: Prostata- ektomie. Op-Befund: Blasenkarzinom	?		Cyclopropan
				3.Operation: Cystoskopie	-		N ₂ O/O ₂ , (8/4)
32.	BENNIKE 1964 (6)	44 ♂	Kopfverletzung, epidura- les Hämatom. Pat. bekam vor der Ope- ration Blut, Plasma und Chlorpromazin	1.Operation: Carotis- arteriographie mit 60 ml 60% Urografin Kraniotomie	1	60 Pentobarbital Prochlorpromazin	N ₂ O/O ₂ (8/4), Halothan
				2.Operation: Lumbale Luftence- phalographie	1	60 Pentobarbital	N ₂ O/O ₂ (8/4), Halothan
33.	GORDON 1963 (29)	55 ♀	Cholecystitis, 2 Jahre lang vor der Op.Phenyl- butazon, Paracetamol u. Promethazine genommen	1.Operation: Cholezystektomie	?	Thiopentone Gallamine	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Laparo- tomie wegen Ver- dachts auf subphre- nischen Abszeß. Op-Befund: Kein Abszeß	?	Thiopentone	N ₂ O/O ₂ , Halothan
34.	GORDON 1963 (29)	46 ♀	Menorrhagie, Spondylolithesis	1.Operation: Dilatation, Gyret- tage	?	Promethazin	N ₂ O/O ₂ , Halothan
				2.Operation: Transperitoneale Spinalfusion	?	Promethazin	N ₂ O/O ₂ , Halothan

Halothan		Intervall	Medikamente	Postoperativer Verlauf	Autopsie- bzw. Biopsiebefunde
0-0,5%	0.50	2 Monate	Nitrofurantoin Rolitetetracyclin (Reverin R)	1.-7.Tag: 38-39°, Pyurie 8.Tag: Ikterus, Bil. 1,2 mg%, alk. Phosphatase 16,9 KAE, SGOT 7,4 E, SGPT 4,9 E 10.Tag: Ikterus $\emptyset$, beschwerdefrei	Biopsie 6 Monate nach der 1.Narkose: Parenchymatöse Leberdegeneration, granuliertes Cytoplasma, große Zellen
			Rolitetetracyclin	Kein Ikterus	
0-0,5%	0.45	4 Monate		Einige Tage 38-39° bei normalen Laborbefunden. 3.Tag: Anämie	Leberbiopsie 4Tage nach der 3.Narkose: Akute Stase, dilatierte Sinusoide, keine Zeichen einer Nekrose
0-0,5%	4.30	18 Tage		Tachykardie, kein Fieber 6.Tag: Leichter Ikterus, Bil. 1,8 mg%, SGOT 3,9 E, SGPT 7,6 E, alk.Phosphatase 14,2 KAE Folgende Tage: Ikterus $\emptyset$ 11.Tag: Bil. 1,2 mg%, alk. Phosphatase 12,1 KAE, SGOT 1,5 E, SGPT 7,2 E	
0-0,5%	1.15		Chlorpromazin	Kein Ikterus, kein Fieber, alk. Phosphatase 10,3 KAE, Bil.1,0mg%, SGOT 2,5 E, SGPT 2,8 E, alk.Phosphatase 10,3. Auch auf Chlorpromazin-Gabe hin kein Ikterus.	
?	?	20 Tage		Bis 4.Tag: o.B. 5.Tag: Erbrechen 10.Tag: 38,6°, 5900 Leuko 17.Tag: Ikterus, 73% Hb, Bil. 6 mg%	
?	?			2.Tag: Transaminasen 150 E, Bil. 13 mg% 7.Tag: <u>Exitus</u>	Autopsie: Akute gelbe Leberatrophie
?	?	6 Tage			
nähe Konz."	?			Bis 5.Tag: o.B. 6.Tag: 38,9° 7.Tag: Ikterus, BKS 53mm/1.Std., 7000 Leuko, Bil. 2,7 mg%, SGOT 400 E, SGPT 760 E folgende Tage: Ikterus wird stärker, 40°, Bil. 5,9 mg%, SGOT 450 E, SGPT 1000 E nach 6 Wochen: normale Blutwerte und Leberfunktionstests	

ENZYMHISTOCHEMISCHE METHODIK

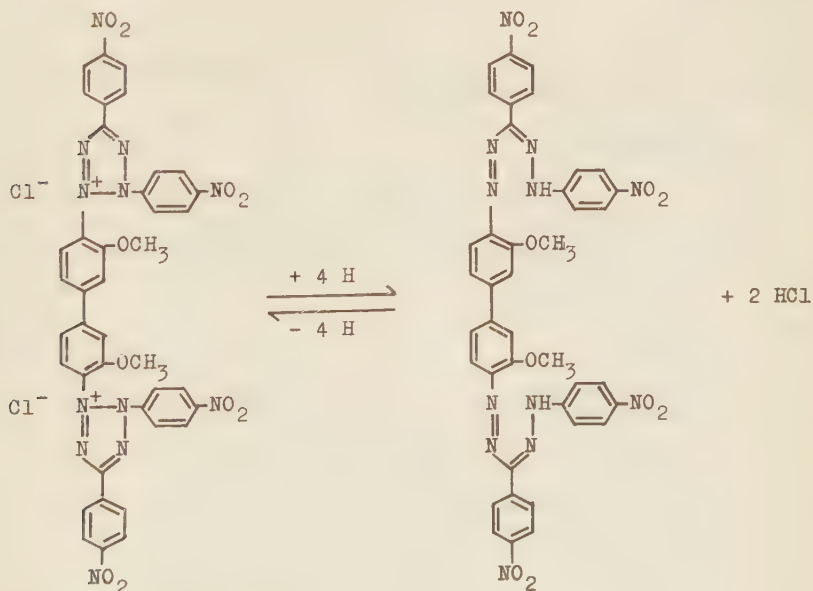
Von den tiefgefrorenen Leberpräparaten wurden in einem Kryostaten* 12µ dicke Schnitte angefertigt, auf Objektträger gebracht und zur Darstellung der einzelnen Enzyme folgendermaßen behandelt:

A. Oxydoreduktasen

Methoden nach NACHLAS et al.(44, 45, 46); NOVIKOFF und MASEK (47).

Prinzip:

Das farblose NBT-Salz** ist ein Elektronen-Akzeptor. Es wird durch Wasserstoff zu blauem Diformazan bzw. rotem Monoformazan reduziert. Von einem für das betreffende Enzym spezifischen Substrat wird durch das Enzym H abgespalten; das freiwerdende H reduziert das Tetrazoliumsalz zu Formazan, wobei DPN oder TPN als Coenzym dienen. Die Darstellung der SDH erfolgt ohne Coenzym (SDH-) oder mit Menadi-on-Natriumbisulfit als Coenzym (SDH+).



Ditetrazoliumsalz (farblos)

Diformazan (blau)

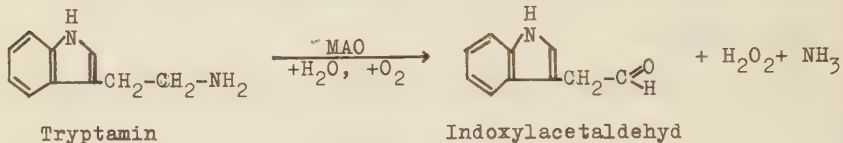
*) System DITTES - DUSPIVA

**) Nitro Blue Tetrazolium der Borden Chemical Co., Philadelphia, USA

Monoaminoxidase:

Methode nach GLENNER et al.(25).

Als Substrat dient Tryptamin. Das Enzym desaminiert das Substrat oxydativ zu Indoxylacetaldehyd; der Aldehyd reduziert das Tetrazoliumsals zu Formazan.



Cytochromoxydase:

Methode nach BURSTONE (13).

Das Substrat Aminodiphenylamin wird durch den Einfluß des Enzyms mit Aminotetrahydrochinolin zu einem Farbstoff gekuppelt.

Durchführung:

Für die Herstellung der verschiedenen Inkubationsmedien wurden folgende Stammlösungen angesetzt:

a) Substratlösungen

Enzym	Substrat	Reagenzien	H ₂ O ad	Molarität	pH*
LDH	Na-Lactat aus 1 ml Milchsäure 1M + NaOH 1M bis pH 7		10,0 ml	1,0	7,0
MDH	Na-Malat 2,6818 g		10,0 ml	2,0	7,0
ICDH	Isocitronensäure- lacton 0,69648 g		2,0 ml	2,0	7,0
GLDH	Na-Glutaminat 1,6912 g	KCN 0,005M 0,1 ml	10,0 ml	1,0	7,0
G-6-P	Glucose-6-phosphat (Bariumsalz) 0,01721 g	MnCl ₂ 0,005M	1,0 ml	0,33	7,0
SDH	Na-Succinat 2,7015	KCN 0,005M 0,1 ml	10,0 ml	1,0	7,0
MAO	Tryptamin-HCl 296,0 g	Na ₂ SO ₄ 33 mg	10,0 ml	0,15	7,4

* Der pH-Wert wurde jeweils mit NaOH eingestellt.

b) Tetrazoliumlösung

NBT 1 mg/ml	10,0 ml
0,2M Tris-HCl-Puffer, pH 7,4	6,0 ml
Aqua bidest.	3,95 ml
NaOH 1n	0,05 ml

Die Inkubationslösungen wurden folgendermaßen zusammengestellt :

Enzym	NBT-Lösung	Substratlösung	Coenzym	Inkubationszeit
DPND	0,9 ml	(0,1 ml H ₂ O)	DPNH 2 mg	10 Min.
LDH	0,9 ml	0,1 ml	DPN 2 mg	10 "
MDH	0,9 ml	0,1 ml	DPN 2 mg	10 "
ICDH	0,9 ml	0,1 ml	DPN 2 mg	10 "
G1DH	0,9 ml	0,1 ml	DPN 2 mg	10 "
TPND	0,9 ml	(0,1 ml H ₂ O)	TPNH 2 mg	10 "
G-6-P	0,9 ml	0,1 ml	TPN 2 mg	10 "
SDH+	0,9 ml	0,1 ml	Menadion 2 mg	60 "
SDH-	0,9 ml	0,1 ml		60 "
MAO	0,9 ml	0,1 ml		60 "

Die Inkubationslösungen wurden tropfenweise auf die Schnitte gegeben und die Präparate in einer feuchten Kammer bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Schnitte 20 Min. in 4 % Formalin bei 21°C fixiert, in aufsteigender Alkoholreihe und Xylol dehydriert und gesäubert und schließlich in Caedax eingebettet. Die MAO-Schnitte wurden nicht in Alkohol dehydriert.

Cytochromoxydase:

Inkubationslösung:	Aminodiphenylamin	10,0 mg
	Äthanol	0,5 ml
	Aqua bidest.	35,0 ml
	Trispuffer 0,2M, pH 7,4	15,0 ml
	Kuppler	10,0 mg
	(8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 94 %)	

Inkubation 60 Min. bei 37°C.

Fixierung des entstandenen Farbstoffes mit 1 % Co-Acetatlösung in 10 % Formalin.

10 Min. in Wasser waschen.

Einbettung in Glyceringelatine.

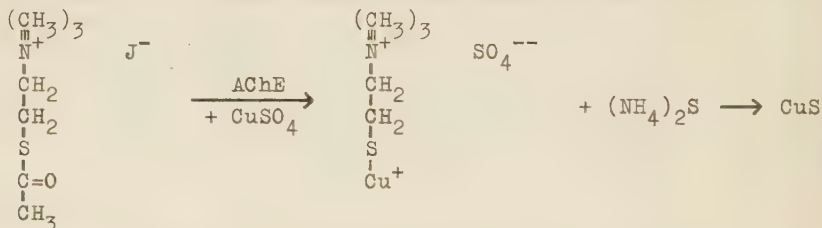
B. Hydrolasen

1. Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase

Methoden nach KOELLE (38), GOMORI (26).

Prinzip:

Das Enzym spaltet von dem Substrat Acetylthiocholinjodid die Acetylgruppe ab. Der Rest reagiert mit CuSO_4 zum weißen Cu-Thiocholincomplex. Durch Ausfällen mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ entsteht schwarzes CuS. MgCl_2 dient als Aktivator; Glycin verhindert die Ausfällung des CuS. Zur Darstellung der BChE dient Butyrylthiocholinjodid als Substrat.



Acetylthiocholinjodid

Cu-Thiocholin-Komplex

Durchführung:

Stammlösung:	$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	0,3	g
	Glycin	0,375	g
	$\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	1,0	g
	Maleinsäure	1,75	g
	NaOH 1n	30,0	ml
	Na_2SO_4 heiß gesättigt	170,0	ml
Inkubationslösung:	Acetylthiocholinjodid	20,0	mg
	(Butyrylthiocholinjodid)		
	Stammlösung	10,0	ml

Inkubation 24 Std. bei 37°C .

3 x in frisch gesättigter Na_2SO_4 -Lösung spülen.

Entwicklung 2 Min. in 1 %iger $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Lösung.

Schnitte in Wasser waschen.

Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe und Xylol.

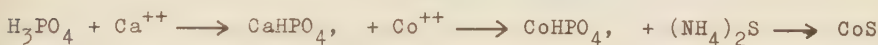
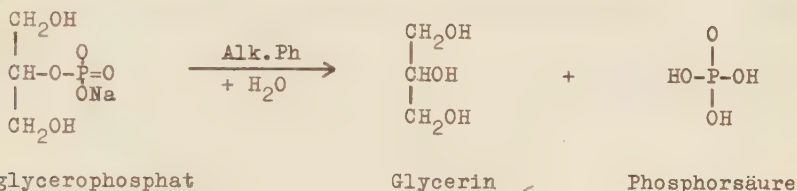
Einbettung in Caedax.

2. Alkalische Phosphatase

Methode nach GOMORI (27).

Prinzip:

Nach enzymatischer Spaltung des Substrates Na- β -glycerophosphat geht die freigewordene Phosphorsäure mit CaCl_2 eine unlösliche Verbindung ein, die sich am Ort der Enzymwirkung anlagert; CaHPO_4 ist bei diesem pH von 9,0 unlöslich. Durch Zugabe von $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ und Co-Acetat entsteht Cobaltsulfid. MgSO_4 dient als Aktivator.



Durchführung:

Inkubationslösung:	Na- β -glycerophosphat 2 %ig	10,0 ml
	Na-diäthylbarbiturat 2 %ig	10,0 ml
	Aqua bidest.	20,0 ml
	CaCl_2 2 %ig	4,0 ml
	MgSO_4 2 %ig	1,0 ml

Fixierung der Schnitte 20 Min. in 4 % Formalin bei 4°C.

Inkubation 60 Min. bei 21°C.

Schnitte 4 Min. in Wasser waschen.

3 Min. in 2 %igem Cobaltacetat halten.

In Wasser waschen.

2 Min. in 1:40 verdünnter gelber $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Lösung halten.

Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe.

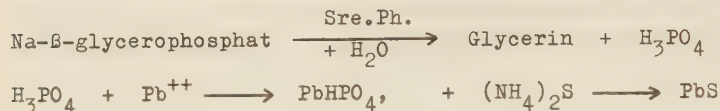
Einbettung in Caedax.

3. Saure Phosphatase

Methode nach GOMORI (28).

Prinzip:

Nach enzymatischer Spaltung von Na- β -glycerophosphat wird die freigesetzte Phosphorsäure mit $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ in das bei pH 5 unlösliche PbHPO_4 überführt. Aus PbHPO_4 entsteht durch Zugabe von $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ Bleisulfid.



Durchführung:

Inkubationslösung:	Na-Acetat 0,1M	35,2 ml
	Essigsäure 0,1M	14,75 ml
	Aqua bidest.	ad 100,0 ml
	$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	0,13 g
	Na- β -glycerophosphat	0,19 g

Fixierung der Schnitte 20 Min. in 4 % Formalin bei 4°C.

Inkubation 60 Min. bei 21°C.

Schnitte 1 Min. in Wasser spülen.

2 Min. in $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ entwickeln, kurz wässern.

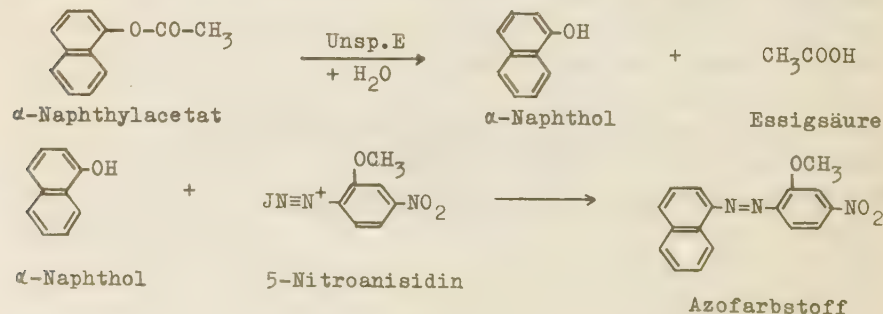
Aufsteigende Alkoholreihe; Einbettung in Caedax.

4. Unspezifische Esterase

Methode nach PEARSE (50).

Prinzip:

α -Naphthylacetat wird enzymatisch hydrolysiert und das freigesetzte Naphthol mit Nitroanisidin zum unlöslichen Azofarbstoff gekuppelt.



Durchführung:

Inkubationslösung:	α -Naphthylacetat	10,0 mg
	Aqua bidest.	0,25 ml
	Phosphatpuffer 0,1M, pH 7,4	20,0 ml
	Fast TRN	50,0 mg

Fixierung der Schnitte in 4 %igem Formalin bei 4°C, 60 Min.

Inkubation 30 Min. bei 21°C.

2 Min. in Wasser waschen.

20 Min. in einer Lösung von 0,5 %iger Sulfanilsäure, gelöst in 10 %iger Essigsäure, halten.

30 Min. in fließendem Wasser waschen.

Einbetten in Glycerin-Gelatine.

5. Adenosintriphosphatase

Methode nach PADYKULA und HERMAN (49), WACHSTEIN und MEISEL (73).

Prinzip:

Wie bei der Alkalischen Phosphatase (S.60). Als Substrat dient ATP.

Durchführung:

Inkubationslösung:	Veronal 0,2M	10,0 ml
	CaCl ₂ 2 %ig	10,0 ml
	ATP	152,0 mg
	Aqua bidest.	40,0 ml
	Mit 0,1M NaOH auf pH 9,4 einstellen	
	Aqua bidest.	ad 100,0 ml

Inkubation 10 Min. bei 37°C.

3 x waschen in 1 % CaCl₂.

3 Min. in 2 % CoCl₂ halten.

Gut waschen in Aqua dest.

Entwickeln in (NH₄)₂S, 2 Min.

20 Min. in 4 % Formalin fixieren.

Dehydrieren in aufsteigender Alkoholreihe.

Einbetten in Caedax.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, H.L., D.W. METCALF: A search for Halothane liver complications.
Anesthesia and Analgesia 42, 159 (1964)
2. BAMFORTH, B.J., K.L. SIEBECKER, J.E. STEINHAUS, O.S. ORTH:
A clinical comparison of chloroform and Halothane by a blind study technique.
Anesthesiology 21, 273 (1960)
3. BARTH, L., M. MEYER: Moderne Narkose, S.98.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1965)
4. BARTON, J.M.D.: Jaundice and Halothane.
Lancet 1, 1097 (1963)
5. BECK, L.: Erfahrungen mit der Halothannarkose bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen und Eingriffen.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 21, 882 (1961)
6. BENNIKE, K.Aa., J.O. HAGELSTEN, E.P. HANSEN: Leberstörungen nach Halothannarkose - post oder propter ?
Anaesthesist 13, 289 (1964)
7. BRINDLE, G.F., R.G.B. GILBERT, R.A. MILLER:
The use of Fluothane in anesthesia for neurosurgery.
Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 265 (1957)
8. BRODY, G.L., R.B. SWEET: Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis.
Anesthesiology 24, 29 (1963)
9. BRYCE-SMITH, R., H.D. O'BRIEN:
Fluothane, a non-explosive volatile anaesthetic agent.
Brit. Med. J. 2, 969 (1956)
10. BUNKER, J.P., C.M. BLUMENFELD: Liver necrosis following Halothane anesthesia. Cause or coincidence ?
New Engl. J. Med. 268, 531 (1963)
11. BURNAP, T.K., S.J. GALLA, L.D. VANDAM: Anesthetic, circulatory, and respiratory effects of Fluothane.
Anesthesiology 19, 307 (1958)
12. BURNS, T.H.S., W.W. MUSHIN, G.S.W. ORGANE, J.D. ROBERTSON:
Clinical investigations of Fluothane.
Brit. Med. J. 11, 479 (1957)
13. BURSTONE, zitiert nach A.G.E. PEARSE: Histochemistry, S.901 (s. dort)
14. CHAMBERLAIN, G.: Liver damage following Halothane anesthesia.
Brit. Med. J. 1, 1524 (1963)
15. DAWSON, B., R.R. JONES, N. SCHNELLE, V.B. HARTRIDGE, J.A. PAULSON, M.A. ADSON, W.H.J. SUMMERSKILL: Halothane and ether anaesthesia in gallbladder and bile duct surgery.
Anesthesia and Analgesia 42, 759 (1963)
16. DEACON, A.L.: Liver damage after Halothane.
Brit. Med. J. 2, 56 (1963)
17. DUNCAN, W.A.M.: Adsorption and distribution of Halothane.
J.Pharm.and Pharmacol. 11, Suppl. 291T-293T (1959), Kyoto

18. DUNCAN, W.A.M., J.RAVENTOS: The pharmacokinetics of Halothane (Fluothane) anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 31, 302 (1959)
19. DYKE, VAN, R.A., M.B. CHENOWETH: Biotransformation of Methoxyflurane and Halothane in liver slices.
Fed. Proc. 23, 179 (1964)
20. FLINTSCH, K.: Erfahrungen mit dem Narkosemittel Fluothane an einem mittleren Krankenhaus.
Chirurg 32, 4 (1960)
21. FREDERICKS, L.E.: Anesthesia for patients with jaundice.
Amer. J. Gastroent. 36, 44 (1961)
22. GIBSON, J.A.: Fluothane toxicity, pathological studies of mouse liver and kidney.
Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 2 (1959)
23. GIRNDT, O.: Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln.
Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 164, 118 (1932)
24. GLATZL, A.: Klinische Erfahrungen mit Fluothane bei ambulanten Narkosen.
Münch. Med. Wschr. 101, 45 (1959)
25. GLENNER, C.C., H.J. BURTNER, G.W. BROWN:
The histochemical demonstration of monoaminooxydase activity by tetrazoliumsalts.
J. Histochem. Cytochem., Baltimore, 5, 591 (1957)
26. GOMORI, G.: Microscopic histochemistry.
Univ. Chicago Press (1952a)
27. GOMORI, G., zitiert nach PEARSE: Histochemistry (s.dort), S.868
28. GOMORI, G., zitiert nach PEARSE: Histochemistry (s.dort), S.881
29. GORDON, J.: Jaundice associated with Halothane anaesthesia.
Anaesthesia 18, 299 (1963)
30. GREEN, H.D., S.H. NGAI, M.H. SULAK, J.B. CROW, H.C. SLOCUM:
Effects of anesthetic agents on hepatic structure and function in dogs.
Anesthesiology 20, 776 (1959)
31. GÜRTNER, Th., G.W. KREUTZBERG, A. SCHELLENBERGER, J. FISCHER:
Effects of Halothane and other anaesthetic agents on rat liver. A comparative morphologic and enzyme-histochemical study.
Congr. mundialis anaesth., Tomo III, 108, Sao Paulo (1964)
32. HEIDENBERG, W.J., I.S. TORIO:
Additional case of Halothane hepatitis.
New Engl. J. Med. 268, 1090 (1963)
33. HEIDENBERG, W.J., I.S. TORIO, J. CEBULA :
Halothane hepatitis - an American disease ?
Lancet 1, 1185 (1963)
34. HOLZNER, J.H.:
Fermenthistochemische Untersuchungen an Leberbiopsien.
Verhandl. Dtsch. Ges. Path. 44, 233 (1960)
35. JOHNSTONE, M.: Human cardiovascular response to Fluothane anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 28, 392 (1956)

36. JONES, W.M., G. MARGOLIS, C.R. STEPHEN:
Hepatotoxicity of inhalation anesthetic drugs.
Aesthesiology 19, 715 (1958)
37. KOCHMANN, M.: Inhalationsanaesthetica.
Handbuch d. exper. Pharmacol., 1.Bd., S. 194ff,
Hsg. HEFFETER, A., Springer Verlag Berlin (1923)
38. KOELLE, G.B., J.B. FRIEDENWALD:
A histochemical Method for localizing cholinesterase
activity.
Proc. Soc. Exper. Biol. NY 70, 617 (1949)
39. LEUTHARDT, F.:
Lehrbuch der physiologischen Chemie, 14.Aufl. S.271.
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1961)
40. LINDENBAUM, J., E. LEIFER:
Hepatic necrosis associated with Halothane anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 525 (1963)
41. LITTLE, D.M., C.M. BARBOUR, J.B. GIVEN:
The effects of Fluothane, cyclopropane, and ether
anesthetics on liver function.
Surg. Gynec. Obstet. 107, 712 (1958)
42. MACBY, M.J.:
Recent concepts in the treatment of portal hypertension.
J. int. Coll. Surg. 38, 27 (1962)
43. MURPHY, E.S., M.V. MIRELES:
Shock, liver necrosis, and death after penicillin
injection.
Arch. f. exper. Path. 73, 355 (1962)
44. NACHLAS, M.M., K.C. TSOU, E. DE SOUZA, S.C. CHENG, A.M. SELIGMAN:
Cytochemical demonstration of succinyl dehydrogenase
by the use of a new p-nitro-phenyl substituted
ditetrazolium.
J. Histochem. Cytochem. 5, 420 (1957)
45. NACHLAS, M.M., D.G. WALKER, A.M. SELIGMAN:
A histochemical method for the demonstration of diphos-
phopyridin nucleotid diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 29 (1958)
46. NACHLAS, M.M., D.G. WALKER, A.M. SELIGMAN:
The histochemical localisation of triphosphopyridin
nucleotid diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 467 (1958)
47. NOVIKOFF, A.B., B. MASEK:
Survival of lactic dehydrogenase and DPNH diaphorase
activities after formol calcium fixation.
J. Histochem. Cytochem. 6, 217 (1958)
48. OETTINGEN, W.F.:
The halogenated hydrocarbons of industrial and
toxicological importance. S. 77, S.259.
Elsevier Publishing Company, A'dam-London-New York (1964)
49. PADYKULA, HERMAN:
zitiert nach PEARSE, Histochemistry, (s.dort) S.877
50. PEARSE, A.G.E.:
Histochemistry, 2.Aufl. S.886
C.J. & A. Churchill, Ltd. (1960)

51. PICHLMAYR, I., R. PICHLMAYR:
Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan.
Anaesthesist 13, 293 (1964)
52. POPPER, H., F. SCHAFFNER:
Drug-induced hepatic injury.
Ann. int. Med. 51, 1230 (1959)
53. RAVENTOS, J.:
The action of Fluothane - a new volatile anaesthetic.
Brit. J. Pharmacol. 11, 394 (1956)
54. ROMEIS, B.:
Mikroskopische Technik, 15. Aufl.
R. Olenbourg Verlag München (1948)
55. SCHELLENBERGER, A., Th. GÜRTNER, G.W. KREUTZBERG, A. DOENICKE:
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur
Leberbelastung nach Neuroleptanalgesie.
Anaesthesie-Tagung, Zürich, Vortrag Nr. 102, (Sept. 1965)
56. SEGMÜLLER, G.:
Der Platz der Halothannarkose im mittleren Krankenhaus.
Anaesthesist 10, 142 (1961)
57. SHELLY, W.B.:
Indirect basophil degranulation test for allergy to
penicillin and other drugs.
J. Americ. med. Ass. 184, 171 (1963)
58. SHERLOCK, Sh.:
Krankheiten der Leber und Gallenwege.
J.F. Lehmanns Verlag München (1965)
59. SHIDEMAN, F.E., A.R. KELLY, L.E. LEE, V.F. LOWELL, B.J. ADAMS:
The role of the liver in the detoxication of Thiopental
(Pentothal) by man.
Anesthesiology 10, 421 (1949)
60. SIESS, M., B. SCHMIDT, H. OEHMIG, E. KIRCHNER:
Vergleichende Untersuchungen über narkotische Wirkung
und Toxizität von Halothan und Chloroform an der Maus.
Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 206, Heft 4 (1963)
61. SIESS, M.:
Die chronische Toxizität von Narkotika im Tierexperiment.
Erschienen in: Leberfunktion und operativer Eingriff.
S. 54., Thieme Verlag Stuttgart (1964)
62. SOLLMANN, T.:
A manuel of pharmacology, 8. Aufl. S. 895.
W.B. Saunders Company Philadelphia - London (1957)
63. STEPHEN, C.R., G. MARGOLIS, L.W. FABIAN, M. BOURGEOIS-GAVARDIN:
Laboratory observations with Fluothane.
Anesthesiology 19, 770 (1958)
64. STIER, A.:
Zur Frage der Stabilität von Halothan im Stoffwechsel.
Naturwissenschaften 3, 65 (1964)
65. SUCKLING, C.W.:
Some chemical and physical factors in the development
of Fluothane.
Brit. J. Anaesth. 29, 466 (1957)

66. TEMPLE, R.L., R.A. COTE, S.W. GORENS:
Massive hepatic necrosis following general anesthesia.
Anesthesia and Analgesia 41, 586 (1962)
67. TORNETTA, F.J., H.T. TAMAKI:
Halothane jaundice and hepatotoxicity.
J. Amer. Med. Ass. 184, 658 (1963)
68. TYGSTRUP, N.:
Halothane hepatitis.
Lancet 2, 466 (1963)
69. VASALLO, C., G. DEFANT, A. MAPELLI:
Sulla azione del Fluothane sul fegato. Studio sperimentale
istochimico.
Minerva anestesilogica 28, 265 (1962)
70. VIRTUE, R.W., K.W. PAYNE, L.J. CARANNA, G.S. GORDON, R.R. REMBER:
Observations during experimental and clinical use
of Fluothane.
Anesthesiology 19, 478 (1958)
71. VIRTUE, R.W., K.W. PAYNE:
Postoperative death after Fluothane.
Anesthesiology 19, 562 (1958)
72. VOURE'H, G., E. SCHNOEBELEN, F. BUCK, L. FRUHLING:
Hépatonéphrite aigue mortelle après anesthésie
comportant de l'Halothane.
Anesth. Analg. Réanim. 17, 466 (1960)
73. WACHSTEIN, M., E. MEISEL:
Histochemistry of hepatic phosphatases at a physiologi-
cal pH with special reference to the demonstration of
bile canaliculi.
Amer. J. Clin. Pathol. 27, 13 (1957)
74. WILSON, R.D., A.B. TARROW, S. GARVIN:
Hepatic effects of Halothane, a clinical and laboratory
evaluation of 10129 administrations.
Anesthesia and Analgesia 43, 40 (1964)

Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. Gürtner möchte ich sehr herzlich danken für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und sein stetiges Interesse am Fortgang der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. G. Peters und Herrn Dr. G.W. Kreutzberg bin ich sehr zu Dank verpflichtet für ihr großzügiges Entgegenkommen, durch welches die Herstellung der mikroskopischen Präparate möglich wurde.

Herrn Prof. Dr. F. Holle danke ich für die Übernahme des Korreferats und dafür, daß ich in seiner Klinik arbeiten durfte.

LEBENS LAUF

Am 11. Oktober 1939 wurde ich als zweites Kind des kaufm. Angestellten Georg Fischer und seiner Ehefrau Wilma, geb. Berner, in Bremen geboren. Von 1946 bis 1951 besuchte ich in Oldenburg (Oldb.) die Grundschule und von 1951 bis 1958 den humanistischen Zweig des dortigen Alten Gymnasiums. 1958 verzog meine Familie nach Lohne (Oldb.), von wo aus ich bis zum Abitur 1960 das Gymnasium Antonianum Vechta (Oldb.) besuchte. Nach Ableistung der allgemeinen Wehrpflicht begann ich im Sommersemester 1961 an der Universität Tübingen mein Medizinstudium. Nach dem Wintersemester 1961/62 legte ich dort das Vorphysikum und nach dem Sommersemester 1963 das Physikum ab. Vom Wintersemester 1963/64 bis zum Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität München, wo ich am 20.12.1966 das Staatsexamen ablegte.

München, den 24.1.1967

Joachim Fischer

